

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N° 136

**LES RELATIONS IMMUNITAIRES
MERE-ENFANT DANS LA BILHARZIOSE
A SCHISTOSOMA MANSONI**

THESE

présentée à l'Université Claude-Bernard
Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques
et soutenue publiquement le 7 Juillet 1977
pour obtenir le grade de
DOCTEUR D'ETAT EN PHARMACIE

par

Pierre TACHON

né le 7 Février 1948

à CHALON-SUR-SAONE

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N° 136

**LES RELATIONS IMMUNITAIRES
MERE-ENFANT DANS LA BILHARZIOSE
A SCHISTOSOMA MANSONI**



THESE

présentée à l'Université Claude-Bernard
Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques
et soutenue publiquement le 7 Juillet 1977
pour obtenir le grade de
DOCTEUR D'ETAT EN PHARMACIE

par

Pierre TACHON
né le 7 Février 1948
à CHALON-SUR-SAONE

UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD - LYON I
UNITÉ D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 1977 - N° 158

LES RELATIONS IMMUNITAIRES
MÈRE-ENFANT DANS LA BILHARZIOSE
A SCHISTOSOMA MANSONI



THÈSE

présentée à l'Université Claude-Bernard
Unité d'Enseignement et de Recherche
des Sciences Pharmaceutiques
et soutenue publiquement le 7 juillet 1977
pour obtenir le grade de
DOCTEUR D'ÉTAT EN PHARMACIE

par

Pierre TACHON
né le 7 Février 1948
à CHALON-SUR-SAONE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

PRESIDENT : M. le Professeur D.GERMAIN

PREMIER VICE-PRESIDENT : M. le Professeur ELBAZ

DEUXIEME VICE-PRESIDENT : M.P.PONCET, Maître Assistant

TROISIEME VICE-PRESIDENT : M.C.BADOR, Etudiant

SECRETAIRE GENERAL DE L'UNIVERSITE : M.J.RAMBAUD,
Administrateur Civil.

DIRECTEURS DES UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

U.E.R. de MEDECINE GRANGE BLANCHE : Monsieur Bernard SALLE, M.C.A.

U.E.R. de MEDECINE ALEXIS CARREL : Monsieur le Pr René MORNEX

U.E.R. de MEDECINE LYON NORD : Monsieur Jean Pierre NEIDHART, M.C.A.

U.E.R. de MEDECINE SUD OUEST : Monsieur le Pr Jean NORMAND

U.E.R. des SCIENCES PHARMACEUTIQUES : Monsieur le Pr
Charles Albert BIZOLLON

U.E.R. de TECHNIQUES DE READAPTATION : Monsieur Alain MORGON, M.C.A.

U.E.R. de BIOLOGIE HUMAINE : Monsieur Jean Pierre REVILLARD, M.C.A.

U.E.R. I.R.E.P.S. : Monsieur Albert MILLON, Professeur d'E.P.S.

U.E.R. de SCIENCES ODONTOLOGIQUES : Monsieur le Dr Roger VINCENT

U.E.R. de MATHEMATIQUES : Monsieur le Pr Edmond COMBET

U.E.R. de PHYSIQUE : Monsieur le Pr Jean DELMAU

U.E.R. de CHIMIE BIOCHIMIE : Monsieur le Pr Jean HUET

U.E.R. des SCIENCES DE LA NATURE : Monsieur le Pr René GINET

U.E.R. de SCIENCES PHYSIOLOGIQUES : Mademoiselle le Pr
Jeanne Françoise WORBE

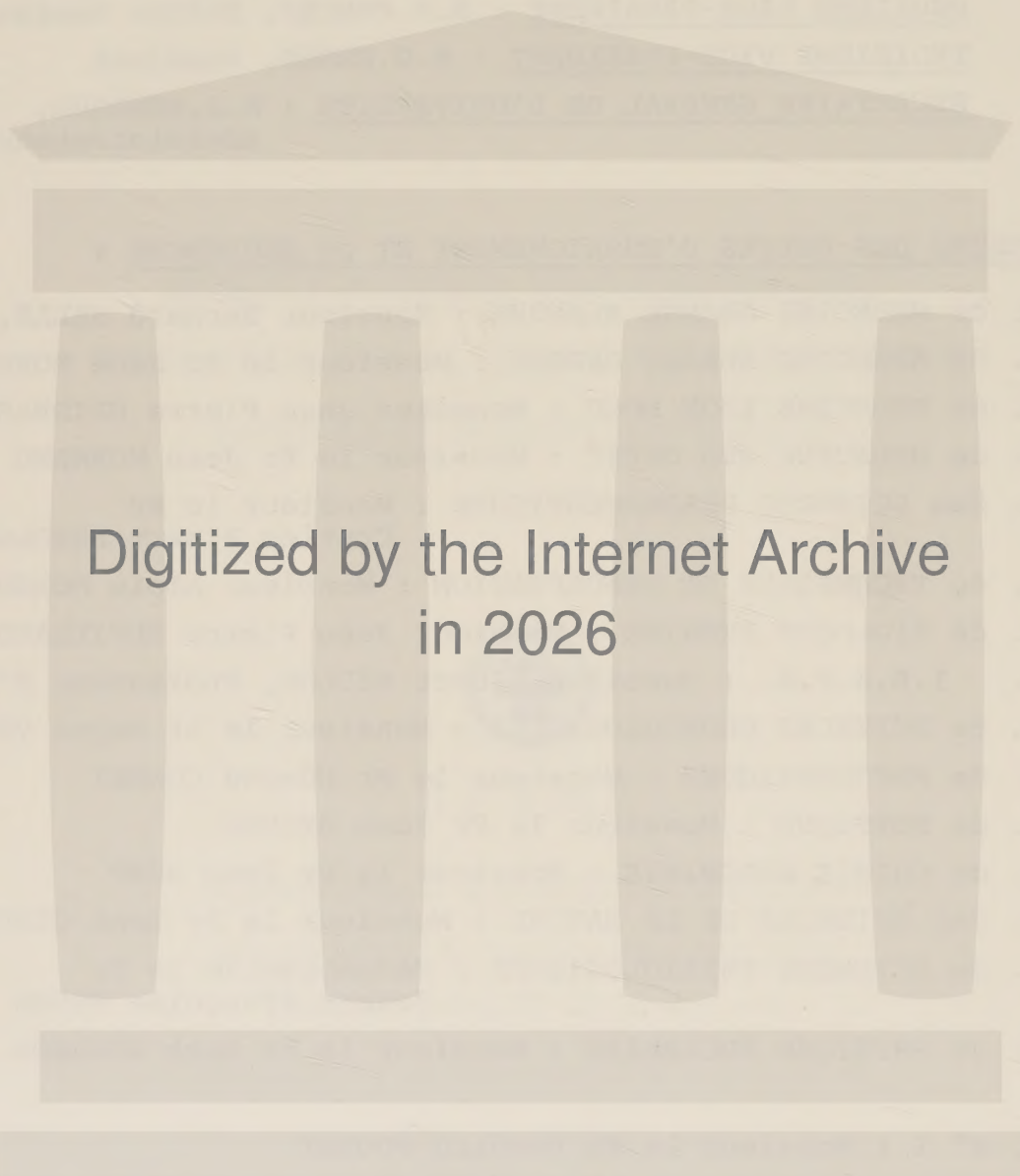
U.E.R. de PHYSIQUE NUCLEAIRE : Monsieur le Pr Mark GUSAKOW

I.U.T. N° 1 : Monsieur le Pr Bernard POUYET

I.U.T. N° 2 : Monsieur J.GALLET, Directeur E.N.S.A.M.

OBSERVATOIRE DE LYON : Monsieur Guy MONNET, Astronome Adjoint.

U.E.R. de MECANIQUE : Mademoiselle le Pr Geneviève COMTE-BELLOT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554225_0016

Ce travail a été réalisé dans le cadre de la
Coopération Culturelle Scientifique et Technique du
Ministère des Affaires Etrangères de la France
avec l'aide du
Conselho Nacional da Pesquisa (C.N.Pq.) du Brésil.

T R A V A I L

*du Département d'Immunologie de l'Institut
Pasteur de Lyon*

*et du Département de Microbiologie, Immunologie
des Sciences Pharmaceutiques de Lyon
(Professeur Maurice CARRAZ)*

E N C O L L A B O R A T I O N avec :

*le Laboratoire d'Immunopathologie
de la Fondation Goncalo Moniz, Salvador,
Bahia, BRESIL
(Professeur José Fernando FIGUEIREDO)
(Docteur Radovan BOROJEVIC)*

*et le Département d'Immunologie et de
Biologie Parasitaire
de l'Institut Pasteur de Lille
(Professeur André CAPRON)*

A MA GRAND MERE,

A MES PARENTS,

A MES FRERES,

A MA SOEUR,

A TOUTE MA FAMILLE,

*Qu'ils trouvent ici la marque de mon
profond attachement.*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le professeur Maurice CARRAZ,

*qui, tout au long de nos études, a su
nous guider et nous communiquer son
enthousiasme,*

*C'est lui qui nous a initié à l'
Immunologie et qui a su nous faire
aimer notre travail,*

*Son esprit vif et toujours en éveil,
son intelligence, sa compréhension
nous ont ouvert des horizons nouveaux,*

*Que ce travail modeste soit la marque
de notre grand respect à son égard.*

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY,

Monsieur le Professeur SABEL,

*Eminent parasitologiste, qui a accepté
de juger ce travail,
Qu'il trouve ici la marque de notre
profonde reconnaissance.*

Monsieur le Professeur GARIN,

*Qui, au cours de nos études, nous a initié
à la Parasitologie moderne. La qualité de
son enseignement nous a attiré vers cette
science en plein renouveau.
Que ce travail soit l'expression de nos
sincères remerciements.*

Monsieur le Professeur ODDOUX,

*Sa grande culture scientifique et sa grande
rigueur intellectuelle ont toujours été
pour nous l'objet de notre admiration.
Nous avons toujours admiré son esprit clair
et logique.
Qu'il trouve en ce travail la marque de
notre infinie reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR ES SCIENCES RADOVAN BOROJEVIC,

Au BRESIL, il nous a accueilli; il nous a aidé et a guidé nos pas dans cette étude sur le terrain par sa grande bonté et sa grande connaissance scientifique.

Il a su à la fois nous faire découvrir ce qu'est la Bilharziose dans le Nord-Est du pays et a su nous faire aimer ces populations.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre sincère amitié.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ANDRE CAPRON,

*Il fut l'initiateur du programme
Bilharziose Franco Brésilien. Tout au long
de notre travail, il nous a aidé par sa
grande connaissance et nous a fourni
l'appui matériel nécessaire pour mener
à bien ce programme.*

*Qu'il trouve ici l'assurance de notre
reconnaissance.*

A TOUT LE SERVICE D'IMMUNOLOGIE ET DE BIOLOGIE
PARASITAIRE DE L'INSTITUT PASTEUR DE LILLE,

*Tous les membres de ce service nous ont
toujours reçu et aidé avec une grande
gentillesse.*

*Que ce travail soit la marque de notre
reconnaissance.*

AU DOCTEUR J.A. GRIMAUD,

*C'est grâce à sa bienveillante
intervention que nous avons eu la
possibilité de réaliser ce modeste
travail,*

*Qu'il trouve ici l'expression de nos
vifs remerciements et le témoignage
de notre amitié.*

A TOUT LE PERSONNEL DE LA FONDATION GONCALO MONIZ
(SALVADOR - BAHIA - BRESIL - Professeur José
Fernando FIGUEIREDO),

*L'accueil qui nous a été réservé fut
des plus chaleureux, leur contribution
à la réalisation de ce travail fut
primordiale,*

*Que tous trouvent ici le témoignage
de ma profonde gratitude.*

A TOUT LE PERSONNEL DE L'HOPITAL MATERNIDADE
" LUIZ ARGOLLO " SANTO ANTONIO DE JESUS
(Docteur QUEIROZ),

*Tout l'hôpital nous a accueilli avec la
plus grande sympathie. La collaboration
avec tout le personnel fut essentielle
dans la collecte du matériel et la
réalisation des tests biologiques,*

*Que tous trouvent ici l'expression de
mes sincères remerciements.*

A TOUT LE PERSONNEL DES INSTITUTS PASTEUR,

*La réputation de leur "maison" est à
l'échelle de leurs qualités,*

*Que ceux qui ont contribué de près ou de loin
à la réalisation de cette étude trouvent en
ce travail mes sincères remerciements.*

PLAN GENERAL

INTRODUCTION GENERALE

I - IMMUNITE FOETALE ET NEONATALE

1. INTRODUCTION

2. LE PLACENTA

2.1. Développement du placenta

2.2. Rôle du placenta

3. TRANSMISSION PASSIVE DE L'IMMUNITE DE LA MERE A L'ENFANT

3.1. Transmission de l'activité anticorpale

3.2. Transmission des Immunoglobulines support de l'activité anticorpale

4. ONTOGENIE DES MECANISMES DE L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE

5. ONTOGENIE DES MECANISMES DE L'IMMUNITE SPECIFIQUE

5.1. Les cellules souches

5.2. Les lymphocytes T

5.3. Ontogénèse des lymphocytes B

5.3.1. Recherche d'un équivalent de la Bourse chez les mammifères

5.3.2. Les étapes de la différenciation

6. TRANSMISSION D'UNE SENSIBILISATION IMMUNOLOGIQUE AVANT LA NAISSANCE

6.1. Observations cliniques de sensibilisation prénatale

6.1.1. Les agents infectieux

6.1.2. Les antigènes ne provoquant qu'une sensibilisation du foetus

6.2. Les mécanismes possibles d'une sensibilisation prénatale

6.2.1. Le passage transplacentaire d'anticorps maternels

6.2.2. Le passage d'une information immunologique sous forme d'une substance telle le facteur de transfert

6.2.3. Une migration active de lymphocytes maternels sensibilisés

6.2.4. L'hypothèse du passage d'antigènes à travers le placenta avec sensibilisation subséquente du foetus

7. CONCLUSION.

II - LA SCHISTOSOMIASE A SCHISTOSOMA MANSONI

1. INTRODUCTION

2. RAPPEL DU CYCLE DE LA BILHARZIOSE

3. LES ANTIGENES CIRCULANTS AU COURS DE LA BILHARZIOSE à SCHISTOSOMA MANSONI

3.1. Les substances solubles éliminées par le parasite

3.1.1. *Les substances solubles libérées par les cercaires et des schistosomules*

3.1.2. *Les substances solubles libérées par les schistosomes adultes*

3.1.3. *Les substances éliminées par les oeufs*

3.2. Immunogénicité des substances libérées par le parasite

3.2.1. *Immunogénicité des substances libérées par les schistosomules*

3.2.2. *Immunogénicité des substances libérées par les vers adultes*

3.2.3. *Immunogénicité des substances libérées par l'oeuf de schistosome*

4. LA BILHARZIOSE HUMAINE : LA MALADIE CLINIQUE

4.1. La phase aiguë

4.2. La phase chronique

4.2.1. *La forme asymptomatique*

4.2.2. *La forme "legere"*

4.2.3. *La forme grave*

5. LES RELATIONS HÔTE - PARASITE

5.1. Les réactions de l'hôte face au parasite

5.1.1. *Réactions aux oeufs de Schistosome*

5.1.2. *Réactions vis-à-vis des vers adultes*

5.1.3. *L'hépatite chronique*

5.1.4. *Changements spléniques*

5.1.5. *Changements rénaux*

5.2. Les réactions du parasite face à l'hôte

6. IMMUNOLOGIE ET IMMUNOPATHOLOGIE DE LA BILHARZIOSE

6.1. Les anticorps

6.2. Les manifestations de l'immunité cellulaire

7. LES RELATIONS MERE ENFANT DANS LA BILHARZIOSE

8. CONCLUSION

III - RESULTATS ET DISCUSSION DES RESULTATS

1. INTRODUCTION ET BUT DE NOTRE TRAVAIL

2. MOYENS D'ETUDE

2.1. Recherche des oeufs de *Schistosoma mansoni* dans les fèces

2.2. Sérologie

2.2.1. *L'immunoélectrophorèse*

2.2.2. *L'immunofluorescence*

2.3. Etude des taux d'immunoglobulines sériques et du facteur C3 du complément

2.4. Les tests cutanés

2.4.1. *L'antigène utilisé*

2.4.2. *Technique*

2.5. Le test de migration leucocytaire

2.5.1. *L'antigène de Schistosoma mansoni adulte*

2.5.2. *Technique*

2.6. Recherche du taux d'Immunoglobuline E totale

3. RESULTATS

3.1. Description de l'échantillon de population étudiée

3.2. Etude immunoélectrophorétique des sérums mères - enfants

3.4. Etude des sérums mères - enfants par immunofluorescence

3.5. Etude du taux des Immunoglobulines sériques

3.6. Etude des tests cutanés à l'antigène schistosomal lus à 15 minutes

3.7. Résultats concernant le dosage des Immunoglobulines E totales sur les sérums des couples mères - enfants

3.8. Etude des tests cutanés à l'antigène schistosomal lus à 24 heures

3.9. Résultats concernant les tests d'inhibition de migration des leucocytes

4. DISCUSSION

CONCLUSIONS GENERALES

RESUMES

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

G E N E R A L E

LA BILHARZIOSE reste de nos jours l'un des grands fléaux mondiaux, tant par le nombre des individus atteints que par les implications socio-économiques qu'elle provoque.

LE PARASITE chez l'Homme crée de nombreuses perturbations, mettant en jeu des mécanismes variés. Si, cliniquement, la maladie peut évoluer différemment, les formes graves apparaissent globalement à faible fréquence, mais avec une répartition familiale.

Les raisons d'une évolution vers la forme grave de la maladie restent obscures.

LE TRAVAIL que nous présentons tente de vérifier l'hypothèse d'une sensibilisation de l'enfant pendant la vie intra utérine, lorsqu'il est né d'une mère déjà infectée par *SCHISTOSOMA MANSONI*.

I - IMMUNITE FOETALE ET NEONATALE.

I - IMMUNITE FOETALE ET NEONATALE

1. INTRODUCTION

2. LE PLACENTA

2.1. Développement du placenta

2.2. Rôle du placenta

3. TRANSMISSION PASSIVE DE L'IMMUNITE DE LA MERE A L'ENFANT

3.1. Transmission de l'activité anticorpale

3.2. Transmission des Immunoglobulines support de l'activité anticorpale

4. ONTOGENIE DES MECANISMES DE L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE

5. ONTOGENIE DES MECANISMES DE L'IMMUNITE SPECIFIQUE

5.1. Les cellules souches

5.2. Les lymphocytes T

5.3. Ontogénèse des lymphocytes B

5.3.1. Recherche d'un équivalent de la Bourse chez les mammifères

5.3.2. Les étapes de la différenciation

6. TRANSMISSION D'UNE SENSIBILISATION IMMUNOLOGIQUE AVANT LA NAISSANCE

6.1. Observations cliniques de sensibilisation prénatale

6.1.1. Les agents infectieux

6.1.2. Les antigènes ne provoquant qu'une sensibilisation du fœtus

6.2. Les mécanismes possibles d'une sensibilisation prénatale

6.2.1. Le passage transplacentaire d'anticorps maternels

6.2.2. Le passage d'une information immunologique sous forme d'une substance telle le facteur de transfert

6.2.3. Une migration active de lymphocytes maternels sensibilisés

6.2.4. L'hypothèse du passage d'antigènes à travers le placenta avec sensibilisation subséquente du fœtus

7. CONCLUSION.

1. INTRODUCTION

L'embryon implanté dans l'utérus de sa mère a une position privilégiée qui peut paraître extraordinaire aux yeux d'un immunologiste. En effet, n'est-il pas en situation de greffe bien tolérée ? Bien toléré, il l'est dans les conditions physiologiques normales, le placenta constituant un organe charnière entre la mère et le fœtus. La mère à travers ce placenta transmet à cet embryon toutes substances nécessaires à son développement et en particulier un matériel immunologique important. L'embryon reçoit, mais n'en est pas pour autant passif. Très tôt, il acquiert une compétence immunologique étendue bien qu'imparfaite, celle-ci lui confère cependant le pouvoir de développer une réponse immune active dès la vie anténatale.

2. LE PLACENTA

2.1. DEVELOPPEMENT DU PLACENTA -

L'embryon humain s'implante dans l'utérus le sixième jour après la fécondation de l'ovule par un spermatozoïde. L'attache de cet oeuf à la paroi utérine se fait par les trophoblastes du pôle embryonnaire (108). A sept jours et demi, le disque trophoblastique s'est déjà développé et différencié à l'intérieur en cytotrophoblaste, à l'extérieur en syncytiotrophoblaste dérivé du cytotrophoblaste (179). Vers le neuvième jour, les "lacunes de sang" sont déjà présentes dans les aires d'invasion trophoblastique.

Le syncytiotrophoblaste n'est pas épaissi régulièrement mais présente des villosités primitives sur toute la surface. Ces villosités ont également une structure syncytiale. Ensuite, les cytotrophoblastes prolifèrent et croissent sous forme de colonnes de cellules dans le syncytium, constituant les villosités chorioniques primaires, ceci vers le douzième/treizième jour. Puis, le mésenchyme se développe et se transforme en villosités secondaires.

Les conditions définitives de la circulation sanguine dans le placenta sont atteintes dès le deuxième mois (108-158). L'aire de "*contact*" entre la circulation maternelle et la circulation foetale est de 10 à 13 m² (68). Le cytotrophoblaste des villosités est temporaire et disparaît dès le début de la gestation, ainsi le sang maternel et le sang foetal ne sont séparés que par un endothélium foetal, par un délicat réseau de fibrilles représentant le mésenchyme et par le syncytiotrophoblaste.

Le développement du système vasculaire va aboutir à la vascularisation du placenta et de la totalité du chorion.

L'amnion, au bout de 7 jours et demi se présente comme une ou plusieurs cavités entre le trophoblaste et l'ectoderme embryonnaire. Cet ectoderme se développe autour de la cavité qui est déjà séparée du chorion par l'extension du mésoderme et du coelome. Tant que le foetus est petit, l'amnion se développe et remplit tout l'exocoel. Sa surface extérieure est étroitement appliquée à la totalité de la face interne du chorion. La cavité extraembryonnaire devient ultérieurement la cavité amniotique et la feuille chorionique, la "*decidua capsularis*" s'appose à la paroi utérine.

2.2. ROLE DU PLACENTA -

L'embryon tire toutes ses ressources nutritives de la mère qui le porte. Ces différentes substances qui lui sont transmises le sont pour la plupart à travers le placenta.

Le transfert le plus direct de la circulation maternelle à la circulation foetale est depuis le sang maternel des lacunes placentaires à travers les trophoblastes recouvrant les villosités jusqu'aux réseaux capillaires foetaux. Il est incontestable que la majorité du matériel transféré de la mère au fœtus et vice-versa passe selon cette voie. Cependant, on peut envisager l'hypothèse d'un transfert par voie amniotique. Le matériel peut être absorbé par le fœtus dès que celui-ci commence à faire des mouvements. Les substances peuvent donc être absorbées par voie digestive et ainsi être transmises à la circulation foetale.

A part ce rôle de transfert du matériel nécessaire au développement foetal, le placenta possède par lui-même une activité de synthèse hormonale. Le placenta et plus particulièrement les trophoblastes ont la grande particularité de sécréter à la fois des hormones polypeptidiques et stéroïdiques (3).

Mais surtout, le placenta joue un rôle important dans la fixation et le développement de la greffe qu'est cet embryon qui possède 50% de son génome provenant du père. TOMINAGA T. et coll. (1974) pensent que le succès du processus d'implantation, et par conséquent du maintien de la gestation dépend essentiellement des interactions entre le trophoblaste et l'endomètre. Les expériences effectuées par ces auteurs démontrent que les cellules trophoblastiques se fixent plus aisément sur la surface des cellules endométriales que sur le verre ou le plastique, et se développent mieux quand elles sont accolées aux cellules déciduales, ce qui indique un rôle possible de support et de nutrition de l'endomètre pour la survie et la croissance des cellules trophoblastiques. Les cellules endométriales juxtaposées aux cellules trophoblastiques montrent les transformations morphologiques caractéristiques de la décidualisation de l'endomètre et arrêtent la migration des cellules trophoblastiques (181).

Les deux types de cellules trophoblastiques et endométriales transformées ont une grande affinité et il doit exister pour ces auteurs une délicate balance entre l'activité trophoblastique, la decidua, et les autres mécanismes de défense de l'organisme maternel pour que la grossesse évolue favorablement (181).

Plus récemment FAUVE et coll. (1974) ont mis en évidence deux mécanismes permettant aux cellules trophoblastiques de déjouer les défenses immunitaires. Le premier est un effet toxique sur les macrophages et le second est la sécrétion d'une substance qui empêche l'établissement d'une réaction inflammatoire, laquelle aboutit normalement à la mobilisation des lymphocytes. Des mécanismes analogues ont été mis en évidence dans des cultures de cellules cancéreuses de tératocarcinome (88).

Ainsi le placenta qui se développe au cours de la grossesse apparaît comme l'organe fondamental pour un bon développement de la grossesse. En dehors de la sécrétion d'hormones, son rôle complexe assure aussi bien un apport nutritif correct au fœtus qu'une bonne tolérance de celui-ci par le tissu maternel.

3. TRANSMISSION PASSIVE DE L'IMMUNITE DE LA MERE A L'ENFANT

3.1. TRANSMISSION DE L'ACTIVITE ANTICORPALE -

L'étude bibliographique concernant la transmission de l'immunité de la Mère à l'Enfant nous rapporte différents types de travaux. Les auteurs se sont intéressés à la transmission Materno-foetale d'anticorps dirigés contre divers antigènes que ce soient des agents pathogènes (*bactéries, parasites, virus*) ou tout simplement des antigènes tissulaires en particulier des antigènes de groupes sanguins. Ces nombreux travaux ont tout naturellement conduit ces scientifiques à s'intéresser au transfert placentaire des différentes protéines sériques, en particulier des différentes classes d'Immunoglobulines. Puis, le problème s'est posé de savoir si des cellules pouvaient être transmises.

Les premières études réalisées sur la transmission d'anticorps maternels consistaient à mettre en évidence le passage d'antitoxine diphtérique.

MAGARA, en 1936, immunise 21 femmes pendant la grossesse avec de l'anatoxine diphtérique; dans tous les cas, il retrouve de l'antitoxine dans le sang du cordon à un taux équivalent à celui de la mère (136).

De nombreuses autres études analogues démontrèrent le passage d'anticorps antistaphylococcique (149) antistreptococcique (175), anti *Bordetella pertussis* (70) anti *Salmonella typhi* (180), anti *Escherichia coli* (176).

Plus récemment, plusieurs études ont été réalisées par LIPTON et STEIGMAN en vue de déterminer la transmission d'anticorps anti-type I, II, III du virus de la poliomyélite.

L'étude statistique n'a pas fait apparaître de différences significatives entre les lots constitués par le sang maternel et le sang de cordon (134).

En 1960, GELFAND et coll. étudiant la transmission des anticorps antipoliomyélitiques démontrent que le taux d'anticorps au niveau foetal atteint le niveau maternel dès le huitième mois de gestation et à terme le nouveau-né possède un taux d'anticorps 1,35 à 1,50 fois plus élevé que celui de la mère. D'autre part, le taux d'anticorps varie pour chaque type de virus I, II ou III (94).

En 1970, MANTYJARVI R. et coll. étudient 363 paires de sérums Mère-Enfant, juste après une épidémie de virus Influenza A2 Hong Kong. Les résultats sont nets et ils notent la présence d'anticorps fixant le complément au niveau du sang du cordon ombilical mais ils remarquent que dans un nombre relativement important de cas (109) le taux d'anticorps au niveau du sang du cordon est supérieur au taux d'anticorps circulants au niveau maternel.

La transmission d'anticorps antileucocytaires et d'agglutinines froides fut observée par HITZIG dès 1959 (114) puis le passage des anticorps antiplaquettaires a été mis en évidence par GWYNFOR JONES et coll. (1961) (105). La même année, PARKER et coll. observent la transmission de la mère à l'enfant d'anticorps antithyroïdiens (153), puis BECK et ROWELL ont étudié la transmission d'anticorps anti nucléaires chez des mères lupiques (21). EPP démontre le passage Mère-Foetus d'anticorps antipénicillines (85). BAR-SHANY met en évidence le passage transplacentaire d'anticorps antifacteur intrinsèque (16).

Il est également bien connu maintenant que le passage des anticorps anti groupes sanguins se fait de la mère au foetus avec une facilité et une importance qui varient énormément.

Chez certains nouveaux nés, le taux d'anticorps transmis peut être faible ou inexistant alors que chez d'autres sujets, le titre d'anticorps du sang du cordon

peut être équivalent à celui de la circulation maternelle.

En règle générale, les agglutinines complètes détectables par agglutination en milieu salin ne sont que peu ou pas transmises alors que les agglutinines incomplètes détectables seulement par agglutination en milieu colloïdal ou par réaction indirecte de Coombs sont transmises plus largement.

Cette différence paraît dépendre largement de la distribution de l'activité anticorps entre les différentes immunoglobulines. FRANKLIN et KUNKEL (1958) ont ainsi montré que les Gamma M Globulines ne sont pas transmises chez l'homme et que seulement les Gamma G Globulines sont présentes dans le sang du cordon (90).

Depuis, les agglutinines complètes ont été associées aux Gamma M Globulines et les agglutinines incomplètes aux Gamma G Globulines.

L'étude des incompatibilités foeto-maternelles pour le caractère Gm permet à FUDENBERG et FUDENBERG (1964) de démontrer la formation d'anticorps anti-Gm (a) chez des mères Gm a- accouchant d'enfants Gm a+ nés de père Gm a+. Il fut alors évident qu'une Gm a+ Immunoglobuline G foetale peut traverser le placenta. Ceci suggère que les anticorps maternels anti Immunoglobulines G foetales peuvent être transmis dans l'étiologie de l'hypogammaglobulinémie fonctionnelle de l'enfant. Ces anticorps ont été détectés comme étant des Immunoglobulines G 7S chez deux mères ayant des enfants présentant une hypogammaglobulinémie fonctionnelle (92).

3.2. TRANSMISSION DES IMMUNOGLOBULINES SUPPORT DE L'ACTIVITE ANTICORPS

De nombreux auteurs se sont penchés sur la question de la transmission des protéines sériques chez l'homme. Dès 1945, LONGSWORTH, CURTIS et PEMBROKE par des techniques électrophorétiques étudient dix paires de sérums mère-enfant.

Ils trouvent que les Gamma Globulines du sérum du cordon ombilical sont à un taux plus élevé que celui des mères. De nombreuses autres publications qu'il est impossible de rapporter ici même donnent des résultats comparables (135).

Plus récemment, VIRELLA G. et coll. (1972) étudient le transfert placentaire des Immunoglobulines et confirment le fait que l'on trouve des Immunoglobulines G en quantités légèrement supérieures à celles de la mère, les Immunoglobulines M sont détectées dans le sang du cordon à de faibles taux alors que les Immunoglobulines A ne sont pas détectées ou seulement à l'état de traces. Poursuivant leur étude, ces auteurs se sont intéressés à la transmission des quatre sous classes d'Immunoglobulines G (Ig G1, Ig G2, Ig G3, Ig G4). Le taux des Immunoglobulines G1, G2 et G3 est en général identique à celui de la circulation maternelle. Pour les Immunoglobulines G4 les choses sont différentes et les taux transmis sont dans quatre cas inférieurs à ceux de la mère (184).

Sur le même sujet MELLBYE O.J. et NATVIG J.B. (1973) s'intéressent à la présence et à l'origine des sous classes d'immunoglobulines G chez le nouveau-né. Leurs résultats confirment que les concentrations des sous-classes Immunoglobulines G au niveau du cordon ombilical sont du même ordre ou quelquefois légèrement supérieures à celles du niveau du compartiment maternel. Ces résultats permettent aux auteurs d'envisager un transfert actif à travers le placenta (141).

BRAMBELL dès 1970 a envisagé le possible transfert actif des Immunoglobulines G à travers le placenta. Il préconise la présence de récepteur pour le fragment Fc des Immunoglobulines G. Les Immunoglobulines G ainsi fixées seraient par pinocytose incluses dans un phagosome. Cette fixation à la membrane interne d'un phagosome rendrait ces Ig insensibles aux enzymes lytiques déversés dans la vacuole par les lysosomes. Celles-ci seraient ainsi transportées puis libérées au niveau du compartiment foetal.

Le transfert des autres Immunoglobulines est assez insignifiant par rapport à celui des Immunoglobulines G (40).

FRANKLIN et KUNKEL examinant en 1958 des sérums de cordon ombilical ne mettent pas en évidence d'Immunoglobuline M I9S alors qu'ils obtiennent 50 à 100 mg d'Immunoglobuline G pour 100 ml de sang maternel. Cependant, ils trouvent sur ces sangs de cordon de faibles quantités d'Alpha 2 Globulines I9 S ce qui leur paraît étonnant (90).

STIEHM et collaborateurs (1966) dosant le taux des différentes immunoglobulines au niveau du sang de cordon confirment la prépondérance des Immunoglobulines G (103I mg $\pm$ 20 mg/100 ml), quant aux Immunoglobulines A, ils mettent en évidence seulement 2 $\pm$ 3 mg/100 ml. Ils précisent que dans les deux tiers des sérums de cordon étudiés, il leur fut impossible de mettre en évidence des Immunoglobulines A.

Le taux d'IgM moyen mis en évidence fut de 11 $\pm$ 5 mg/ 100 ml. Ces auteurs considèrent que les taux d'IgA et d'IgM du sérum de cordon reflètent les infections intra utérines qui provoquent une synthèse foetale d'Immunoglobuline (170).

Le taux des IgE au niveau foetal a été mesuré par différents auteurs, parmi lesquels, BAZARAL (1971) trouve que 50% des sérums de cordon ont un taux inférieur à 1,5 unité par millilitre et il confirme l'absence de passage transplacentaire des IgE au cours de la grossesse (19).

Donc, le foetus reçoit de la mère les éléments nutritionnels nécessaires à son bon développement et les Immunoglobulines principalement les IgG indispensables pour constituer une défense efficace contre un stimulus antigénique limité.

4. ONTOGENIE DES MECANISMES DE L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE

Il est bien établi actuellement que pendant la vie intra utérine le foetus reçoit de la mère un important matériel transitant principalement par le placenta. Toutes les substances reçues par ce foetus n'ont pas toujours un effet bénéfique sur son développement et des virus, des bactéries, des médicaments peuvent l'atteindre, entraver sa croissance, l'infecter et l'intoxiquer. On a souvent tendance à considérer cet embryon humain comme passif et incapable de réagir, pourtant de nombreuses études tendent à démontrer que très tôt le foetus développe une certaine réactivité immunologique.

4.1. DEVELOPPEMENT DE L'IMMUNITE NON SPECIFIQUE -

SOLOMON (1971) indique que de nombreuses études phylogéniques démontrent que les mécanismes non spécifiques de la réponse immune, tel celui de la phagocytose, précèdent le développement des mécanismes spécifiques de la réponse immune spécifique. Les facteurs spécifiques de la résistance de l'hôte résultent d'une stimulation de la réponse immune (100).

Dans un petit pourcentage de cas, l'incroyable susceptibilité du nouveau-né à un grand nombre d'infections suggère que l'immunité maternelle et les anticorps maternels transmis sont incapables de le protéger.

LA PEAU ET LES MUQUEUSES sont une barrière importante de protection contre les infections bactériennes, cependant la grande fréquence avec laquelle les nouveaux-nés font des septicémies à germes intestinaux généralement peu pathogènes, pousse à croire que la muqueuse intestinale est chez le nouveau-né une porte d'entrée fréquente aux infections alors qu'elle ne l'est pas chez l'homme adulte.

LA REPONSE INFLAMMATOIRE a été étudiée par la technique des "skin window" pendant la période néonatale. Les polynucléaires prédominent constamment dans l'exsudat, mais les mononucléaires qui apparaissent après la sixième heure chez l'adulte, sont plus lents, et n'atteignent jamais 40% du total des cellules. Ceci peut indiquer la présence d'un petit déficit dans la réponse des cellules mononucléaires (EITZMAN, 1959) (84) (BULLOCK 1969) (45). L'étude in vitro de ces cellules démontre d'une part l'existence d'un déficit du sérum du nouveau-né en facteurs chimiotactiques pour les polynucléaires et d'autre part, ces polynucléaires de nouveau-né répondent mal à la présence de facteurs chimiotactiques normaux (MILLER ME, 1971) (143).

L'ETUDE DE L'ACTIVITE PHAGOCYTAIRE

des cellules du nouveau-né montre clairement que ses polymorphonucléaires sont moins actifs que ceux de l'adulte, en présence d'un pool de sérum normal évitant ainsi l'interaction des facteurs opsonisants intervenant dans la phagocytose. Il est possible que certains enzymes leucocytaires ne soient pas totalement développés chez le nouveau-né comme c'est le cas pour certains tissus (MILLER ME. 1969) (142). Ce même auteur étudiant les facteurs opsonisants chez le nouveau-né, met en évidence un déficit en opsonines en testant l'activité phagocytaire de polynucléaires standards en présence de plasma de nouveau-né. De même, l'IgM qui est présente à une faible concentration dans le sérum du nouveau-né est connue pour sa haute activité opsonisante particulièrement pour les germes gram négatifs (GITLIN et coll. 1963) (36).

L'étude de la capacité des leucocytes neutrophiles à réduire le NBT (Nitrobleu Tétrazolium) suggère des différences métaboliques chez les leucocytes du nouveau-né. Les leucocytes prélevés sur le sang du cordon ombilical présentent une grande activité de réduction du NBT, de même qu'une importante consommation d'oxygène.

Les principaux facteurs humoraux de l'immunité non spécifique sont :

LE COMPLEMENT

L'INTERFERON

LA PROPERDINE

LE LYSOZYME

LE COMPLEMENT : L'activité du complément dépend de l'interaction de neuf éléments sériques. L'activité bactéricide du sérum contre les germes gram négatifs est grandement due à l'action favorable du complément en présence d'anticorps spécifiques. Les produits de l'activation du Complément jouent un rôle certain dans les phénomènes de chimiotactisme, d'adhérence immune et autres aspects de l'inflammation. Par des techniques de culture de tissu foetal en présence d'acides aminés marqués au (14 C) KOHLER (1973) a étudié l'apparition et le site de synthèse de différents facteurs du complément. Il remarque l'apparition des différents facteurs du complément avant celle des IgG ou des IgM. Le premier facteur à apparaître est le C5 que l'on peut mettre en évidence après la huitième semaine de gestation. La synthèse du C3 et du C4 débute vers la onzième semaine de gestation et celle du Clq vers la quatorzième semaine. Au début de cette biosynthèse, on met en évidence le Clq presque exclusivement dans la rate alors que les autres facteurs sont produits par de nombreux tissus (122 ADINOLFI et BECK (1975) recherchent à l'aide d'antisérums spécifiques le C7 et le C9 chez des foetus et dans le sérum de nouveaux-nés.

Chez des foetus de 14 à 25 semaines ils caractérisent le C7 et l'estiment de 20 à 56% de la concentration normale de l'adulte. Le C9 a pu être caractérisé chez des foetus âgés de 18 à 25 semaines (2). Les nouveaux-nés et les prématurés ont approximativement 50% de l'activité complémentaire d'un sérum adulte normal. Le sérum du cordon ombilical présente une activité complémentaire cependant suffisante pour contribuer efficacement à une bactériolyse ou une adhérence immune in vitro.

L'INTERFERON : Il s'agit d'une protéine inhibant la réplication virale, qui peut être synthétisée par une grande variété de types cellulaires. L'étude exécutée par RAY C.G. en 1970 nous montre que 4 foetus humains âgés de 15 à 24 semaines avaient des taux d'interféron de 6 à 26 unités. Au moment de la naissance le groupe étudié donne des résultats dispersés de 2 à 32 unités. Chez l'adulte les taux trouvés sont de 4 à 45 unités. Ces résultats prouvent que devant une stimulation virale les cellules foetales peuvent synthétiser de petites quantités d'interféron qui contribuent à limiter l'agression virale. Cependant, le doute persiste quant à cette possibilité de synthèse durant le premier semestre de la vie foetale (128).

LA PROPERDINE : La Properdine est un facteur qui en présence de Mg ++ et de complément est capable de neutraliser ou de détruire des bactéries et des virus. L'activation du complément par le système properdine débute au C3. Approximativement 15% des sangs de cordon ombilical ont des taux faibles en properdine ce qui corrèle bien les déficits en activité opsonisante déjà observés (GOTOFF 1974) (100).

LE LYSOZYME : Le lysozyme intervient au cours de la bactéricidie et de la bactériolyse. Il fut découvert par FLEMING en 1922. Il potentialise de façon marquée l'action bactéricide conjuguée de l'anticorps et du complément.

Le lysozyme ne semble pas traverser le placenta ; mais le fœtus le synthétise très tôt dans la vie foetale. En effet, à 9-12 semaines de gestation, 38% des fœtus possèdent du lysozyme dans leur sérum, à 21-24 semaines 86%. (ADINOLFI M., 1972 ; GLYNN A.A. et collaborateurs 1970) (1-97).

L'immunité non spécifique du nouveau-né apparaît donc moins importante que chez l'homme adulte. C'est en particulier au niveau des facteurs humoraux de cette immunité que la différence avec l'adulte est la plus importante.

5. ONTOGENIE DES MECANISMES DE L'IMMUNITE SPECIFIQUE

Une réponse immunitaire spécifique dépend de la stimulation des cellules lymphocytaires provoquée par l'antigène. Cette stimulation peut être mesurée in vivo ou in vitro. Traditionnellement, ces réactions sont séparées en réactions à médiation humorale, et en réactions à médiation cellulaire qui peuvent être transmises par le transfert des cellules et non du sérum. Les cellules intervenant dans la réponse immune spécifique sont certainement dérivées de plusieurs cellules souches qui sont d'abord trouvées dans le sac vitellin et ensuite dans d'autres organes hématopoiétiques tels que le foie, la rate, la moelle osseuse.

5.1. LES CELLULES SOUCHES -

Ce sont des cellules donnant naissance aux différentes lignées sanguines : érythrocytes, lymphocytes, thrombocytes, monocytes et granulocytes, polymorphonucléaires. Leur capacité de prolifération assure la production de cellules différenciées et permet leur renouvellement constant. Les premières cellules souches sont trouvées chez le fœtus dans le sac vitellin puis, sans doute après une migration à partir de celui-ci dans le foie, la rate et enfin dans la moelle osseuse où on les trouve pendant la vie de l'adulte.

5.2. LES LYMPHOCYTES T -

L'existence des Lymphocytes T à longue durée de vie et le fait que la thymectomie n'ait plus l'effet stipulé sur l'immunité, si elle est réalisée plus de 24 heures après la naissance, laissent entrevoir l'importance de la fabrication des Lymphocytes T.

ONTOGENESE DES LYMPHOCYTES T :

Ontogénèse du thymus -

Le thymus est le premier organe lymphoïde qui apparaît chez l'embryon où il se développe à partir des troisième et quatrième couches endodermiques pharyngiennes. Cette ébauche perd progressivement ses connections avec le pharynx puis la lumière centrale disparaît. Le thymus est alors constitué d'une petite masse dense de cellules épithéliales qui va migrer dans le cou jusqu'à sa place définitive à la partie supérieure du thorax. Chez l'homme l'ébauche thymique et celle des parathyroïdes est commune.

Chez la souris, le thymus apparaît au dixième jour de la gestation. On y trouve alors uniquement deux types de cellules : un épithélium et un mésenchyme séparés par une membrane basale. Dès le onzième jour, on note la présence de cellules basophiles probablement les précurseurs des lymphocytes. Ces cellules sont nombreuses le douzième jour. Aux treizième et quatorzième jours de gestation, le thymus apparaît comme un organe bi-lobé vasculaire avec une ébauche d'activité lymphopoiétique. Il est alors proche de celui de l'adulte et va progressivement croître jusqu'à la naissance (14)

OWEN et collaborateurs ont prouvé par une technique de culture sur membrane Millipore que des fragments de thymus de souris prélevés après 14 jours de gestation sont capables de produire des lymphocytes T et non des B. Ces auteurs concluent que le thymus est l'unique micro environnement nécessaire à la différenciation des Lymphocytes T (151).

Les cellules colonisant l'ébauche thymique sont présentes dans le sac vitellin puis le foie. Les précurseurs des lymphocytes sont sans doute de grandes cellules basophiles. Une expérience a apporté la démonstration directe de cette hypothèse; des cellules marquées par la thymidine sont injectées à des embryons de poulet de 8 à 9 jours, 24 heures plus tard de nombreuses cellules marquées sont observées dans l'ébauche thymique et 48 heures après d'autres lymphocytes marqués apparaissent.

Les thymocytes foetaux ne sont pas immuno compétents encore que l'on puisse observer la fixation de certains antigènes à leur surface et une réponse approximative à la PH A. Ceci dans les thymocytes de 14 à 16 semaines chez l'homme. Il faut attendre la naissance et souvent même quelques jours de plus pour voir apparaître la capacité de réaction du greffon contre l'hôte, ou de collaborer avec les cellules B. (14).

Les étapes de la différenciation des lymphocytes T -

Les étapes de la maturation des lymphocytes T dans l'ontogénèse peuvent être suivies par l'apparition de marqueurs de lymphocytes T. Chez les souris les cellules de l'ébauche thymique de 14 jours ont encore l'antigène TETA et sont TL négatives, néanmoins après 2 jours de culture thymique dissociée et prélevée sur des foetus de 14 jours on voit apparaître quelques cellules TL et TETA positives. Après 4 jours de culture, la majorité des cellules est devenue TL et TETA positive. De même, in vivo on voit apparaître les cellules TETA positives, vers le 16ième jour, sans qu'on puisse dire cependant si les cellules TETA positives sont bien issues de cellules TETA négatives déjà présentes la veille dans le thymus ou si elles viennent d'immigrer (14-152).

La théorie (hormone thymique) humorale, dit qu'il est possible de restaurer la compétence immunitaire de souris thymectomisée à la naissance par une greffe de thymus placée dans une chambre hermétique aux cellules. On peut obtenir des résultats équivalents en injectant des extraits thymiques. Enfin, des souris thymectomisées à la naissance retrouvent leur compétence immunitaire pendant la gestation sans doute grâce à la sécrétion hormonale du thymus foetal (14-76). L'intervention de facteurs humoraux sécrétés par le thymus est fortement suggérée par ces expériences et corroborée par la présence de grains de sécrétions dans l'épithélium thymique puisque la microscopie électronique a mis en évidence "une hormone sécrétée" disparaissant après thymectomie et réapparaissant après greffe de thymus, et qui est venue confirmer la notion d'hormone thymique.

Cette hormone thymique sécrétée dont le niveau dépend de l'âge est exclusivement sécrétée par l'épithélium thymique, mais l'intervention de cette hormone dans la maturation des cellules thymiques devra sans doute attendre une démonstration définitive (14).

BACH et BEAURAIN (1976) ont étudié l'action d'un facteur thymique circulant, de l'AMP cyclique et des prostaglandines. Ces différents facteurs favorisent l'apparition de l'antigène TETA ainsi que le nombre de cellules TETA positives chez l'homme (15).

A la huitième semaine de gestation de la femme, on voit apparaître des cellules lymphocytaires dans le sang foetal, et ce n'est que vers la neuvième semaine que ces cellules sont présentes au niveau du thymus (155).

PIROFSKY et collaborateurs mettent en évidence la possibilité des thymocytes de réagir en culture lymphocytaire mixte dès la treizième semaine de gestation (154).

Dès la quinzième semaine de gestation, les cellules thymiques de l'embryon humain sont pour la plupart capables de former spontanément des rosettes avec des érythrocytes de mouton (14).

La même année, CAMPBELL et collaborateurs démontrent sur le sang de cordon ombilical que 53% des lymphocytes forment spontanément des rosettes E (adultes 65%). A la naissance, il n'y a que peu de différence dans la réponse à la P.H.A. du nouveau né et de l'adulte. La plus grande différence entre adultes et nouveaux nés s'observe dans l'activité cytotoxique anticorps dépendante (K-cell activity) qui est nettement plus faible chez les nouveaux nés (9). DAVIS et collaborateurs mettent en évidence des taux inférieurs de rosettes E sur les sangs de cordon, mais le taux de l'adulte reste cependant supérieur à celui des nouveaux nés (77).

5.3. ONTOGENESE DES LYMPHOCYTES B -

L'ébauche de la Bourse apparaît chez l'embryon de poulet vers le 4ième jour comme une invagination circulaire épithéliale de la fosse dorsale du cloaque.

Ce n'est que vers le 18ième jour qu'apparaissent les premières cellules lymphoïdes infiltrant les bourgeons épithéliaux. Il est maintenant prouvé que les cellules pré-curseurs observées dans la Bourse de Fabricius viennent du sac vitellin et de la rate par le sang. Ces cellules infiltreront l'épithélium et se différencient à son contact. La Bourse de Fabricius est chez l'embryon de poulet le premier site où l'on voit apparaître des cellules synthétisant des Immunoglobulines M : vers le 12ième jour de la vie embryonnaire (14-104) le pourcentage adulte de cellules IgM + dans la Bourse de Fabricius est atteint le 18ième jour de l'incubation (104).

5.3.1. RECHERCHE D'UN EQUIVALENT DE LA BOURSE CHEZ LES MAMMIFERES :

Les formations lymphoïdes de l'intestin, les amygdales, les plaques de Peyer ont été successivement envisagées devant l'analogie de leur développement ontogénique avec celui de la Bourse de Fabricius et devant le déficit de l'immunité humorale qui suit leur ablation associé à une irradiation et à l'injection de cellules de foie foetal. Les Lymphocytes sont détectés très tôt dans ces organes avant la naissance, mais à la différence de la Bourse de Fabricius chez les oiseaux les cellules détectées ne synthétisent pas d'immunoglobulines G. La présence précoce de lymphocytes porteurs d'Immunoglobulines de membranes dans la rate et le foie foetal suggère également que ces organes pourraient être des sites de différenciations primitives des cellules B chez le foetus (14).

5.3.2. LES ETAPES DE LA DIFFERENCIATION :

Les lymphocytes avec les Immunoglobulines M de surface apparaissent dès le 12ième jour chez l'embryon de poulet lors de sa vie foetale dans la Bourse de Fabricius (104), les Immunoglobulines G apparaissent plus tard. Le problème est de savoir si les cellules présentant des Immunoglobulines M et des Immunoglobulines G de surface représentent deux lignées indépendantes ou sont issues l'une de l'autre.

Une telle filiation est suggérée par le fait que l'injection d'un sérum anti Mu au 13ème jour de la vie foetale à des poulets ultérieurement bursectomisés prévient à la fois la production des Immunoglobulines M et des Immunoglobulines G (14-104). Des expériences analogues ont été faites chez des souris où l'injection de sérum anti Mu à la naissance bloque la production ultérieure non seulement des Immunoglobulines M mais aussi des Immunoglobulines G et des Immunoglobulines A (14). La constatation dans la Bourse de nombreuses cellules porteuses à la fois d'Immunoglobulines M et d'Immunoglobulines G de surface va dans le même sens. L'absence d'augmentation de la synthèse d'Immunoglobulines par les cellules de la Bourse devant un stimulus antigénique indique que la production d'Immunoglobulines par les cellules de la Bourse est indépendante de l'antigène (104). Un rôle important a été donné aux mitoses survenant dans la Bourse, dans la création des classes de Lymphocytes B.

L'Immunoglobuline D coexiste très tôt chez la souris sur une même cellule avec de l'Immunoglobuline M ; mais l'Immunoglobuline M semble bien être la première immunoglobuline à apparaître dans l'ontogénèse (185).

Il semble que les autres récepteurs de surface apparaissent avant les Immunoglobulines (Fc des Immunoglobulines G et C'3) (14).

Chez l'homme, on a démontré par immunofluorescence au niveau du sang périphérique, du foie, de la rate et de la moelle, la présence de récepteurs de surface dès la 11ème semaine, 12ième semaine de gestation.

Les cellules contenant des Immunoglobulines M ou des Immunoglobulines G au niveau cytoplasmique sont mises en évidence dès la vingtième semaine de gestation (70).

Par marquage isotopique il a été démontré que la synthèse s'effectue activement dès la 10ième-11ème semaine de gestation pour les Immunoglobulines G et les Immunoglo-

bulines E (144).

La synthèse des Immunoglobulines A n'apparaît pas avant la 30ième semaine et les Immunoglobulines D ne sont pas détectées avant la naissance. Des taux faibles d'Immunoglobulines M, d'Immunoglobulines A et d'Immunoglobulines E peuvent être mis en évidence dans le sang du cordon. Cependant les lymphocytes B producteurs d'Immunoglobulines peuvent être mis en évidence très tôt et des taux significatifs d'Immunoglobulines ne sont produits que si le foetus est l'objet d'une stimulation antigénique.

Donc, le foetus développe très tôt sa faculté de répondre à une agression antigénique ; même si cette réponse immune n'est pas parfaite, le foetus ne reste pas passif.

6. TRANSMISSION D'UNE SENSIBILISATION

IMMUNOLOGIQUE AVANT LA NAISSANCE

Dans des conditions normales de gestation, le placenta protège le développement du fœtus et prévient dans la mesure du possible le passage de la plupart des antigènes. Cependant, les nombreuses observations cliniques sont là pour confirmer que malgré tout le placenta ne constitue pas une protection parfaite, et que cette imperfection conduit à la contamination antigénique du fœtus, puis au développement d'une réaction immunologique. Ces observations cliniques reflètent le passage généralement placentaire d'antigènes, de cellules ou de médiateurs vers le fœtus avant la naissance. Ces éléments transmis initient chez le fœtus une réaction immunologique active (75).

6.1. OBSERVATIONS CLINIQUES DE SENSIBILISATION PRENATALE -

Dans le cas de sensibilisation du nourrisson pendant la vie in utero, il est procédé en général aux mesures des anticorps produits contre un ou plusieurs antigènes spécifiques. Une attention particulière est portée à la classe des Immunoglobulines foetales induites dans la réponse immune, et surtout aux Immunoglobulines M. In vivo, cette sensibilisation peut être démontrée par des tests cutanés et in vitro il est possible d'étudier la réactivité spécifique des lymphocytes, les taux de certaines Immunoglobulines spécifiques de l'antigène en cause. Les antigènes le plus fréquemment rencontrés sont : des agents infectieux, des allergènes et des antigènes ubiquitaires.

6.1.1. LES AGENTS INFECTIEUX : antigènes provoquant infection et sensibilisation du fœtus :

LES VIRUS ayant un tropisme pour les voies respiratoires hautes infectent souvent la femme pendant la gestation. Le virus de la rubéole est le plus célèbre, et la gravité de l'affection tient essentiellement aux risques de malformations foetales que le virus fait courir lorsqu'il infecte la femme enceinte.

En effet, elles sont graves et estimées de 35% à 80% si l'infection survient pendant les douze premières semaines de la grossesse. Le virus peut provoquer des lésions de l'oeil, de l'oreille interne, du coeur, des dents, une hépatite, de l'hypotrophie, une atteinte mentale, etc..

LE VIRUS CYTOMEGALIQUE peut infecter le fœtus avant la naissance et c'est en raison du caractère tératogène du virus que l'infection peut être gravissime. A la naissance le nouveau-né peut présenter des formes cliniques variées :

Forme asymptomatique : le nouveau né excréant le virus de façon massive

Forme neurologique : on observe des calcifications intra cérébrales

Forme généralisée : le nouveau-né est souvent prématuré et les principaux organes sont atteints : foie, rate, rein, surrénales, poumon, pancréas, coeur (79).

DANS LA SYPHILIS CONGENITALE, l'agent pathogène *Treponema pallidum* est transmis par la mère syphilitique au fœtus à travers le placenta. Il en résulte soit la mort du fœtus in utero, soit l'apparition chez l'enfant né viable de différentes atteintes : kératite interstitielle, déformation du nez, des dents, périostites et diverses anomalies du système nerveux central (147).

LA LISTERIOSE peut provoquer après septicémie de graves atteintes du développement placentaire, on peut observer des lésions spécifiques sous la forme de foyer de nécrose fibrinoïde avec infiltrat de polynucléaires centré sur une villosité (147).

DANS LA TOXOPLASMOSE l'infection maternelle est fréquemment associée à l'infection fœtale. La contamination placentaire et les lésions tissulaires sont probablement nécessaires pour transmettre l'infection. Cependant l'infection fœtale est presque toujours associée à une réponse immune active, alors que l'état de tolérance n'est que rarement rencontré

Cette réponse immunologique peut être visualisée facilement sous forme de l'élévation d'Immunoglobulines M spécifiques. L'augmentation de cette immunoglobuline foetale au niveau du cordon ombilical est un test important en vue du diagnostic (75).

L'étude de la transmission de l'information immunologique de la mère au fœtus est d'un plus grand intérêt dans le cas d'infections maternelles où il n'y a que peu de chances que l'infection soit transmise au fœtus mais où celui-ci est sensibilisé contre certains antigènes de l'agent pathogène.

6.1.2. LES ANTIGENES NE PROVOQUANT QU'UNE SENSIBILISATION DU FOETUS :

Dans une série de 1102 nouveaux-nés de mères tuberculeuses JENTGENS décrit 5 nourrissons apparemment normaux mais présentant une réaction tuberculinique positive à la naissance. Cette réaction n'était que transitoirement positive puisque la plupart des réactions furent négativées 2 à 4 semaines après la naissance (75).

MOHR étudie 11 enfants nés de 5 mères positives en hypersensibilité retardée à la PPD, 5 enfants étaient également positifs; mais aucun des 78 enfants nés de mères négatives n'étaient positifs (145).

Ce type de réaction positive en hypersensibilité retardée implique le passage direct de la mère à l'enfant de l'antigène ou d'une quelconque information immunologique spécifique que ce soit sous forme soluble ou cellulaire.

FIELD et CASPARY (1971) démontrent la présence d'une sensibilisation cellulaire chez des enfants apparemment normaux nés de mères atteintes de différentes maladies telles que la sarcoïdose, la maladie de Hodgkin, etc... Cette sensibilisation est mesurée à la naissance et persiste quelques années (89). D'autre part, l'exposition maternelle au virus des oreillons peut également produire une modification de la réponse immune dans la descendance des

Dix ans après une épidémie d'oreillons, AASE et collaborateurs démontrent que dans un groupe d'esquimaux, les enfants étant susceptibles d'avoir été en contact avec le virus seulement pendant la vie intra utérine, présentaient un test cutané d'hypersensibilité retardée positif à l'antigène du virus des oreillons mais la sérologie n'était pas concluante quant à la présence d'anticorps neutralisants. Cette absence d'anticorps neutralisants ne fut pas observée chez les enfants nés avant l'épidémie et présentant une sensibilisation cellulaire ainsi qu'une sérologie positive (75).

D'autres agents infectieux ont montré la possibilité d'une sensibilisation foetale quand les lymphocytes de nouveaux-nés choisis au hasard sont cultivés in vitro en présence d'antigènes d'*Escherichia coli* certaines cultures réagissent positivement (75). De la même manière, un enfant né d'une mère immunisée avec une dose de vaccin T.A.B. avant l'accouchement, possède des Immunoglobulines M dirigées contre l'antigène somatique de *Salmonella typhi*. Or, les Immunoglobulines M ne traversent pas le placenta et BELLANTIN J.A. et JACKSON A.L. (1967) pensent que ces anticorps foetaux étaient d'origine foetale et ont été produits in utero après passage à travers le placenta des antigènes de *Salmonella*. (22).

STASTNY Peter (1965) démontre chez le rat la présence d'une hypersensibilité au B.K. chez les nouveaux nés de 21 jours nés de mères immunisées. Utilisant ce même modèle expérimental, il étudie le rejet de greffe de peau chez des rats Sprague Dowley nés de mères greffées trois fois avec une peau de rat de souche Lewis. Il observe une accélération du rejet de greffe chez les nouveaux-nés. Pour éliminer la participation des cellules maternelles à ce phénomène, il recommence l'expérience par injection de cellules cutanées de rats de souche Lewis trypsinisée il rend ces mères tolérantes. Chez les descendants de ces mères Lewis tolérantes il observe encore une accélération du rejet de greffe (169).

6.2. LES MECANISMES POSSIBLES D'UNE SENSIBILISATION PRENATALE -

Ainsi, nous venons de constater qu'il est possible d'observer une réponse immunologique active du fœtus provoquée in utero par un stimulus immunologique. Le mécanisme possible d'une telle sensibilisation peut être d'ordre différent :

6.2.1. LE PASSAGE TRANSPLACENTAIRE D'ANTICORPS MATERNELS :

Il ne peut modifier la réponse immune foetale que dans le sens de l'inhibition de la réponse active et spécifique du fœtus vis-à-vis d'un antigène spécifique. Entre autres auteurs, c'est ce que démontre KIVCHY Y. et collaborateurs (1972) chez le souriceau. Ceux qui ont eu un fort taux d'anticorps transmis soit par voie lactée soit par voie transplacentaire présentent une diminution de la réponse immune vis-à-vis d'antigènes homologues. Aucune stimulation de la réponse n'a été observée par ces auteurs (119). Ces anticorps maternels transmis chez le souriceau bloquent les sites antigéniques des molécules d'antigènes de telle manière que la réponse en est inhibée (140).

6.2.2. LE PASSAGE D'UNE INFORMATION IMMUNOLOGIQUE SOUS forme d'une substance telle le facteur de transfert :

Cette hypothèse est envisagée par CRAMER et collaborateurs (1974) comme étant une possibilité de transmission de l'information immunologique (75). Le "transfert factor" est une molécule dialysable de poids moléculaire inférieur à 10 000. Cette molécule n'est pas antigénique et n'est pas une immunoglobuline; il s'agirait d'un polynucléotide ou d'un polypeptide dont la fonction serait de déréguler les lymphocytes normaux (125).

6.2.3. UNE MIGRATION ACTIVE DE LYMPHOCYTES MATERNELS SENSIBILISES :

pourrait chez le fœtus contribuer de manière active au développement de la réponse immune.

TRUFFEY M. et collaborateurs (1969) démontrent, chez la souris, par une technique d'une implantation d'oeufs de souris CFW dans l'utérus de femelles CBA M6, qu'une grande proportion d'animaux (7 sur 8) possède des "*cellules étrangères*" provenant des mères; ces cellules sont mises en évidence par la présence du chromosome T6 présent normalement dans la souche CFW (182). Mais ces travaux furent aussitôt controversés par BILLINGTON et collaborateurs (24). Cependant en 1971, FIELD et CASPARY expliquent la transmission de la sensibilisation des enfants par le fait qu'il pourrait y avoir un passage transplacentaire de cellules de la mère au fœtus (89). C'est dans le cadre des relations "*lymphocytaires mère-enfant*" que se pose le problème du non rejet du fœtus comme une allo greffe mais ce problème sort de notre sujet d'étude. Ultérieurement, HASHEM étudiant le problème du passage des lymphocytes entre la mère et l'enfant considère que les petits lymphocytes peuvent traverser la barrière placentaire à tous les stades du développement fœtal, particulièrement au début de la gestation lorsque les cellules souches de la moelle se différencient. Puis l'information passerait des lymphocytes maternels périphériques au niveau lymphocytaire fœtal, par un transfert direct de cellules à cellules d'un certain facteur génétique ou à travers une hybridation entre lymphocytes maternels compétents et cellules lymphoïdes fœtales indifférenciées (109). BEER et BELLINGHAM (1973) semblent convaincus du passage des cellules de la mère au fœtus et considèrent ce phénomène comme une conséquence de la "*porosité*" placentaire qui est fréquente chez l'homme. Plusieurs expérimentations chez le rat ont été tentées en vue de démontrer que des cellules immunologiquement actives peuvent traverser le placenta avec une plus grande facilité que des cellules non activées et que ces cellules peuvent réagir activement avec les antigènes de transplantation du fœtus. Ainsi "*la réaction du greffon contre l'hôte*" développée chez des jeunes rats nés de mères immunisées contre les antigènes du père pourrait être le reflet d'un transfert non désiré de lymphocytes sensibilisés.

Mais les auteurs n'apportent pas de preuves directes du passage placentaire de ces cellules (20-164).

Chez l'homme, les mouvements de cellules peuvent se faire dans les deux sens et peuvent provoquer une iso-immunisation maternelle et ainsi entraîner par exemple la maladie hémolytique du nouveau-né.

CRAMER et collaborateurs (1974) rapportent que le passage d'érythrocytes maternels se fait couramment pendant la gestation normale et que différentes études considèrent que ce passage se fait dans 12 à plus de 50% des gestations. De plus, un petit nombre de leucocytes et de plaquettes passe de la mère à l'enfant. Le nombre de lymphocytes traversant le placenta semble très limité dans le temps (75).

6.2.4. L'HYPOTHESE DU PASSAGE D'ANTIGENES A TRAVERS LE PLACENTA AVEC SENSIBILISATION SUBSEQUENTE DU FOETUS

a été étudiée par différents auteurs.

Les expérimentations de STASTNY (1965) tentent d'appuyer cette hypothèse. Chez le rat, par greffe de peau, il mesure la sensibilisation foetale transmise par la mère (voir expériences décrites précédemment). Il semble, conclue-t-il, que les antigènes du greffon de peau peuvent être libérés dans la circulation maternelle et sous cette forme sont capables d'atteindre le fœtus, seuls ou fixés à des cellules et ainsi initier une réaction immunologique active. (169).

La démonstration n'a cependant pas été faite et c'est THOMAS J. GILL III et collaborateurs (1971) qui le démontrèrent à l'aide d'antigènes synthétiques. Des rats femelles de la souche F 344 répondant faiblement aux stimuli antigéniques sont immunisés par de la polylysine fixée sur de la sérum albumine bovine. La réponse immunologique de la descendance F1 née de femelles immunisées, est très nettement supérieure à celle produite par une descendance née de mère non immune.

Dans un second temps, l'étude à l'aide d'antigènes marqués a permis de détecter cet antigène dans différents tissus foetaux, en particulier au niveau de la moelle osseuse, et dans quelques cas au niveau du thymus et de la rate (95).

Ainsi, de nombreuses observations cliniques et de nombreuses expérimentations indiquent que le passage transplacentaire d'anticorps maternels joue un rôle important de protection. Le placenta humain laisse en outre passer quelques lymphocytes mais actuellement il est impossible de dire si ces cellules jouent un rôle quelconque dans le développement d'une réponse immunologique. Le passage d'antigènes à travers le placenta a été clairement démontré. Cette transmission de la mère à l'enfant semble jouer un rôle très important dans les mécanismes de sensibilisation du fœtus.

7. CONCLUSION

La mère, le placenta et le fœtus constituent donc une véritable unité. Le placenta apparaît rapidement chez l'Homme comme étant l'élément essentiel présidant aux échanges entre la mère et le fœtus. Parmi ces échanges, certains éléments sont autorisés de manière physiologique à passer la barrière placentaire, telles les immunoglobulines G, les substances nutritives, pour d'autres, ce passage est interdit comme par exemple pour les IgM. Cependant, dans un contexte pathologique, le placenta peut laisser passer bactéries ou virus allant "contaminer" ce fœtus qui sera infecté.

Face à une stimulation antigénique, le fœtus apparaît très tôt comme étant capable de réagir. Les Immunoglobulines fœtales sont sécrétées pour la plupart avant la naissance et des réactions immunologiques cellulaires ont été mises en évidence dans les premiers mois de la gestation.

Cette aptitude du fœtus à réagir à un stimulus antigénique est cependant imparfaite puisque certains facteurs du complément semblent être en défaut à la naissance.

II - LA...SCHISTOSOMIASE...A...SCHISTOSOMA

MANSONI

II - LA SCHISTOSOMIASE A SCHISTOSOMA MANSONI

1. INTRODUCTION

2. RAPPEL DU CYCLE DE LA BILHARZIOSE

3. LES ANTIGENES CIRCULANTS AU COURS DE LA BILHARZIOSE à SCHISTOSOMA MANSONI

3.1. Les substances solubles éliminées par le parasite

3.1.1. *Les substances solubles libérées par les cercaires et des schistosomules*

3.1.2. *Les substances solubles libérées par les schistosomes adultes*

3.1.3. *Les substances éliminées par les oeufs*

3.2. Immunogénicité des substances libérées par le parasite

3.2.1. *Immunogénicité des substances libérées par les schistosomules*

3.2.2. *Immunogénicité des substances libérées par les vers adultes*

3.2.3. *Immunogénicité des substances libérées par l'oeuf de schistosome*

4. LA BILHARZIOSE HUMAINE : LA MALADIE CLINIQUE

4.1. La phase aiguë

4.2. La phase chronique

4.2.1. *La forme asymptomatique*

4.2.2. *La forme "legere"*

4.2.3. *La forme grave*

5. LES RELATIONS HOTE - PARASITE

5.1. Les réactions de l'hôte face au parasite

5.1.1. *Réactions aux oeufs de Schistosome*

5.1.2. *Réactions vis-à-vis des vers adultes*

5.1.3. *L'hépatite chronique*

5.1.4. *Changements spléniques*

5.1.5. *Changements rénaux*

5.2. Les réactions du parasite face à l'hôte

6. IMMUNOLOGIE ET IMMUNOPATHOLOGIE DE LA BILHARZIOSE

6.1. Les anticorps

6.2. Les manifestations de l'immunité cellulaire

7. LES RELATIONS MERE ENFANT DANS LA BILHARZIOSE

8. CONCLUSION

1. INTRODUCTION

L'agent pathogène de la Bilharziose est un petit ver du genre Schistosoma de constitution antigénique complexe (63). Comme tout organisme vivant ce ver assure chez son hôte toutes les fonctions organiques de base qui lui sont nécessaires : absorption, excrétion, reproduction. Nous pouvons concevoir que tout au long de son existence ce ver libère un grand nombre de substances éventuellement antigéniques et immunogéniques pour l'hôte qui l'héberge.

Pour des raisons pas encore très claires Schistosoma mansoni agent de la Bilharziose intestinale peut provoquer chez l'homme l'apparition de formes cliniques différentes dont l'une grave.

Cette forme grave n'atteint pas certains membres de la population au hasard. Différentes études permettent d'envisager quelques hypothèses.

C'est ce que nous tenterons d'exposer au cours de ce chapitre.

2. RAPPEL DU CYCLE DE LA BILHARZIOSE -

La Bilharziose est une des grandes endémies mondiales sévissant dans des régions tropicales et subtropicales de l'Amérique Latine, de l'Afrique et de l'Asie. C'est une helminthiase provoquée par un petit Trématode du genre *Schistosoma*. On rencontre trois espèces principales :

Schistosoma mansoni
Schistosoma japonicum
Schistosoma haematobium

Le cycle de *Schistosoma mansoni*, agent de la Bilharziose intestinale, est le suivant :

Distomiens à sexe séparé, *Schistosoma mansoni* est un petit ver de 10 à 15 mm de long. La femelle est plus longue que le mâle. Le mâle est un ver plat se creusant en gouttière pour former un canal gynécophore dans lequel vient se loger la femelle en dehors des pontes. Mâles et femelles vivent accouplés.

Les oeufs sont déposés dans les veinules mésentériques dans la paroi intestinale et passent dans la lumière d'où ils sont éliminés.

Dans le milieu extérieur, au contact de l'eau, l'oeuf libère un miracidium capable d'infecter un hôte intermédiaire qui est dans le Nord Est Brésilien une planorbe du genre *Biomphalaria*.

Après pénétration dans les téguments de la planorbe le miracidium se transforme en sporocyte primaire puis par bourgeonnement donne naissance à plusieurs sporocytes secondaires.

Au niveau de l'hépatopancréas du mollusque les sporocytes secondaires se différencient en cercaires.

La Furcocercaire quitte l'hôte intermédiaire. Dans le milieu extérieur, elle est mobile et infestante. Sa durée de vie ne dépasse pas 24 heures et doit donc pendant ce temps pénétrer l'Homme par voie transcutanée. Lors de la pénétration de la peau, les cercaires perdent leur queue et se métamorphosent en schistosomules. Certaines restent bloquées sur place et sont détruites, d'autres parviennent par voie sanguine au coeur puis aux poumons où une grande partie des schistosomules est détruite. Les schistosomules persistent environ une semaine dans la circulation pulmonaire puis gagnent les vaisseaux mésentériques où elles achèvent leur maturation(99-143)

Donc, dans le nord-est Brésilien, Schistosoma mansoni trouve un excellent environnement nécessaire à son développement. La richesse de la région en petits ruisseaux et en étangs ainsi que la présence de nombreuses planorbes sont des éléments favorables à sa grande diffusion.

3. LES ANTIGENES CIRCULANTS AU COURS

DE LA BILHARZIOSE

3.1. LES SUBSTANCES SOLUBLES ELIMINEES PAR LE PARASITE -

3.1.1. LES SUBSTANCES SOLUBLES LIBEREES PAR LES CERCAIRES

et les Schistosomules :

La présence de nombreux enzymes chez les cercaires pénétrant le tissu cutané a été démontrée. Différents auteurs ont mis en évidence la présence de hyaluronidase (EVANS en 1953 -86-, LEVINE et coll. en 1948 -128-, STIREWALT et EVANS en 1952 -171-), collagénase (LEWERT et LEE en 1956 et 1954 -130-129), peptidase (MANDLOWITZ et coll. en 1966, -139-), protéase (STIREWALT en 1963 et 1973 -172-173), mucopolysaccharidase (LEE et LEWERT en 1957 -127).

Selon la susceptibilité de l'hôte à l'infestation et selon son immunité, 10 à 60% des schistosomules meurent soit dans les premières 10 minutes qui suivent la pénétration cutanée soit au niveau des poumons. La mort des schistosomules entraîne leur lyse et donc la libération d'antigènes.

3.1.2. LES SUBSTANCES SOLUBLES LIBEREES PAR LES SCHISTOSOMES

adultes :

3.1.2.1. *Les substances éliminées par le tube digestif du ver :*

Le contenu coecal est renouvelé régulièrement toutes les 3 à 4 heures (126). Les substances libérées sont de trois ordres :

a) substances originaires du parasite :

- les enzymes libérées (29)
- des cellules ou débris cellulaires provenant de l'hépithélium intestinal du ver.

A ce niveau, il convient de citer les travaux de LICHTENBERG, NASH et CARLIER concernant les antigènes circulants de *S.mansoni*.

LICHTENBERG détermine par des réactions d'immuno fluorescence que l'antigène circulant rencontré était originaire du tube digestif du ver et non des téguments (132).

NASH (1974) a démontré que cet antigène se localisait au niveau des cellules épithéliales et de la bordure des cellules de la lumière. Cet antigène n'a pas été mis en évidence dans d'autres parties du ver ou du foie des souris infectées (150).

CARLIER (1975) fut le premier à mettre en évidence la présence d'antigène circulant spécifique de *Schistosoma mansoni* dans les urines de sujets brésiliens infectés. Il a démontré que cet antigène M spécifique de *Schistosoma mansoni* n'était rencontré que chez des sujets ayant dans leurs feces au moins 400 oeufs de *S. mansoni*/g. Dans les conditions expérimentales appliquées il ne fut pas possible de mettre en évidence la présence d'anticorps anti M. CARLIER l'explique en supposant que le pH acide des urines dissocie les immuncomplexes de faible affinité (64).

b) Substances excrétées originaires de l'hôte et du parasite :

Nous classons ici le pigment bilharzien maintes fois observé au niveau du foie, bien que ni son antigénicité, ni son immunogénicité n'aient été démontrées, il est le représentant principal de cette catégorie de substance. Il s'agit d'un noyau porphyrique et d'une grande molécule protéique. La présence de fer a été récemment prouvée (GRIMAUD-102 *non publié*), ce pigment est éliminé par le ver dans la circulation sanguine puis retenu dans le foie ou la rate. (157).

D'autres substances originaires de l'hôte peuvent être rejetées en particulier des structures sériques ou érythrocytaires partiellement dégradées.

3.1.2.2. Les substances éliminées par les téguments :
Les téguments sont un élément très important des relations hôte-parasite et possèdent deux fonctions essentielles : *échanges métaboliques et protection.*

Les phénomènes de transfert actif ou même de digestion peuvent s'effectuer au niveau des téguments : des ions (28), du glucose (91), des aminoacides (92

Il est très vraisemblable que ces téguments absorbent des nutriments et peuvent rejeter dans la circulation des catabolites, des enzymes ou des substrats dégradés. (166). D'autre part, ces téguments jouant un rôle protecteur apparaissent en continuel renouvellement et durant toute la vie du schistosome adulte, des fragments de membrane sont libérés dans la circulation de l'hôte.

3.1.2.3. Les substances éliminées par l'appareil excréteur :

Les schistosomes sont dotés d'un système excréteur type protonéphrytique. Des vésicules excrétrices s'ouvrent à l'extérieur au niveau d'un pore excréteur situé à l'extrémité postérieure.

3.1.2.4. Les substances éliminées par l'appareil génital :

Selon COELHO le liquide séminal sécrété par le pore génital sécrétoire dans le canal gynécophore féconde la femelle. (69). Il est possible qu'une partie de ce liquide séminal puisse s'échapper du canal gynécophore et ainsi être entraîné dans la circulation sanguine.

3.1.2.5. *Les substances éliminées par les schistosomes morts :*

Au cours de l'infection naturelle chez des hôtes sensibles, la mort des schistosomes est en général un fait minime du fait de leur durée de vie variable.

Une thérapeutique schistosomicide peut provoquer la mort massive des vers. Les nombreuses substances d'origine somatique issues de la lyse des corps parasitaires peuvent donc diffuser dans la circulation.

3.1.3. LES SUBSTANCES ELIMINEES PAR LES OEUFS :

Une quarantaine de jours après la pénétration des cercaires (159), les femelles fécondées remontent les veinules mésentériques et pondent dans la sous muqueuse intestinale de 300 à 3000 oeufs par jour (67).

L'oeuf pondu commence son développement embryonnaire peu de jours après la ponte. Le miracidium mature peut vivre pendant une vingtaine de jours.

Le miracidium est pourvu de glandes céphaliques qui sécrètent des enzymes diffusant dans les tissus environnants à travers les pores de la coquille (148).

ANDRADE et BARKA utilisant des techniques histo-chimiques montrent la présence d'un taux élevé d'amino peptidase dans les glandes céphaliques du miracidium (9).

KLOETZEL démontre la libération d'une collagénase par l'oeuf (121).

BOROS et WARREN (32-34), WARREN (186) puis COLLEY (71) étudient un antigène soluble de l'oeuf qui peut diffuser hors de ses parois. Ces auteurs en précisent certaines caractéristiques : cet antigène est détruit par la trypsine et la ribonucléase. Il est stable à 37°C et détruit à 56°C. Son poids moléculaire est de l'ordre de 10 000. Il présente 8 à 9 bandes protéiques en électrophorèse en gel de polyacrylamide.

HANG en 1974 a étudié l'impact de sécrétions antigéniques dans l'étiologie des granulomes d'oeufs maintenus en culture pendant une période supérieure à 14 jours et perdant progressivement la possibilité de former les granulomes une fois injectés dans la circulation pulmonaire de la souris; il en est de même pour les oeufs immatures c'est-à-dire sans sécrétion céphalique, qui ne provoquent pas en 8 jours de granulome. Il se développe normalement autour des oeufs viables après 72 heures. Ce fait est parfaitement corrélé avec l'apparition de la réaction retardée chez l'animal injecté d'antigènes d'oeufs (106).

3.2. IMMUNOGENICITE DES SUBSTANCES LIBEREES PAR LE PARASITE -

3.2.1. IMMUNOGENICITE DES SUBSTANCES LIBEREES PAR LES Schistosomules :

Pour pouvoir apprécier le rôle spécifique des Schistosomules il a fallu mettre au point des modèles expérimentaux où les schistosomules n'arrivent pas à maturité et par conséquent n'émettent pas d'oeufs.

La souche Formosane de *Schistosoma japonicum* chez le singe infesté n'arrive pas à maturité; mais cependant elle produit un certain niveau d'immunité à la réinfection par la souche japonaise pathogène (115).

L'immunité provoquée à la suite d'infestations par cercaires irradiées a également été étudiée, mais il semble que les résultats aient été très controversés du fait que l'irradiation provoque d'importantes perturbations métaboliques.

3.2.2. IMMUNOGENICITE DES SUBSTANCES LIBEREES PAR LES vers adultes :

L'étude des réactions immunologiques provoquées par une infection unisexuée, c'est-à-dire une infection dont les cercaires proviennent d'un seul mollusque, permet de juger de l'immunogénicité du ver adulte sans production d'oeufs. Le stimulus immunitaire est constitué par la libération in vivo des antigènes de Schistosome adulte.

SMITHERS et TERRY démontrent ainsi la présence d'une certaine immunité lorsque l'infection est liée seulement à des mâles ou à des femelles (167).

L'immunogénicité du pigment bilharzien semble nulle. Chez des malades atteints de Schistosomiase à *Schistosoma mansoni*, il est possible de retrouver ce pigment en position intracellulaire dans le foie. Il n'apparaît aucune réaction inflammatoire autour des cellules ayant phagocyté ce pigment (101).

En 1974, BAWDEN et WELLER dosent l'antigène circulant de *S.mansoni* chez le hamster par la réaction de fixation du complément. L'antigène est détecté dès le 18e jour de l'infestation. Six semaines après l'infection, le titre de la réaction est directement proportionnel au nombre de vers récoltés à la perfusion (17-18).

3.2.3. IMMUNOGENICITE DES SUBSTANCES LIBEREES PAR L'OEUF de Schistosome :

L'oeuf vivant du Schistosome constitue incontestablement un stimulus antigénique important. Les antigènes libérés par les oeufs viables semblent surtout jouer un rôle dans l'induction de phénomènes d'hypersensibilité retardée. Le granulome qui se forme autour de l'oeuf viable délimite un espace entre la coquille de celui-ci et les premières cellules du granulome. Il paraît maintenant admis que le granulome est une manifestation d'hypersensibilité retardée (186-188).

BOROS et WARREN (1970) ont démontré que l'antigène soluble d'oeuf de *S.mansoni* injecté à la souris provoque l'apparition d'une hypersensibilité retardée en l'absence de montée d'anticorps (32-33-34).

Donc certaines substances originaires de l'oeuf sont immunogènes sans pour autant entraîner l'apparition d'une immunité protectrice (150 bis).

Il apparaît donc que lors de la Schistosomiase, le parasite sous forme adulte ou sous forme d'oeuf, libère dans l'organisme un grand nombre de substances étrangères. Parmi ces substances, certaines sont immunogènes et provoquent l'apparition d'anticorps partiellement protecteurs.

D'autres substances originaires des oeufs sont également immunogènes et semblent induire une hypersensibilité retardée. Enfin, certaines substances libérées dans l'organisme du malade semblent n'avoir aucune action quant au développement de réaction immunologique. Leur comportement semble totalement passif : c'est le cas du pigment bilharzien.

4. LA BILHARZIOSE HUMAINE

LA MALADIE CLINIQUE

Cliniquement, il est possible de déterminer deux grandes phases cliniques : *la phase aiguë ou toxémique et la phase chronique.*

4.1. LA PHASE AIGUE -

Elle se rencontre en général après une primo infestation massive, mais ne se rencontre jamais chez les personnes vivant en zone endémique et la primo infection passe en général inaperçue.

Cependant, chez des personnes étrangères aux zones d'endémicité, cette phase aiguë de la maladie se caractérise par une dermatite provoquée par le passage transcutané de la cercaire, par de la fièvre, de la diarrhée, et des douleurs abdominales trois à cinq semaines après l'infection (80). Le malade présente fréquemment de l'urticaire, des crises d'asthme ainsi qu'une éosinophilie sanguine et tissulaire.

4.2. LA PHASE CHRONIQUE -

A cette phase aiguë d'intensité variable, fait suite une phase chronique n'altérant en général que peu le rythme de vie du patient mais pouvant évoluer vers une forme grave.

4.2.1. LA FORME ASYMPTOMATIQUE :

La forme asymptomatique est caractérisée par la présence d'oeufs viables dans les fèces et un test cutané positif en hypersensibilité immédiate lu 15 minutes après l'injection intradermique de l'antigène. Ces malades ne présentent aucun signe clinique directement imputable à l'infection bilharzienne.

4.2.2. LA FORME " LEGERE " :

Histologiquement, on peut rencontrer de petits granulomes blancs hyperénergétiques au niveau de l'intestin, du foie et quelquefois des poumons.

Au niveau du foie, à côté des lésions granulomateuses, on note la présence d'une inflammation périportale non spécifique, d'une mobilisation des cellules de Küpffer et des signes de dégénérescence tissulaire (4).

La rate présente une hypertrophie toxique avec une nette hyperplasie du système réticuloendothélial, une congestion, une infiltration par les cellules plasmatiques et les éosinophiles. On note une hyperplasie des centres germinatifs.

Cette forme de la maladie est dominée par un syndrome de souffrance intestinale avec douleurs abdominales, diarrhées ou constipation, anorexie, dyspepsie. A l'examen clinique on peut trouver une hépatomégalie avec un foie palpable non douloureux, lisse et élastique, quelquefois avec un lobe gauche dur et proéminent. Cette hépatomégalie résulte d'une inflammation diffuse périportale. Dans la région rectosigmoïdienne apparaissent des adénopapillomes correspondant à la confluence des granulomes formés autour des oeufs (186).

A ce stade de la maladie, les oeufs pondus dans les veinules portes interlobaires présinusoïdales sont arrêtés pour des raisons mécaniques. Le miracidium contenu dans l'oeuf poursuit cependant son évolution et les sécrétions diffusent à travers les pores de la coquille provoquant ainsi une zone de nécrose ainsi qu'une sensibilisation des cellules immuno compétentes. (186).

A la proctoscopie, on peut voir la congestion des muqueuses avec oedème et pétéchies. A l'opération, on peut observer une fibrose excessive de la sous muqueuse intestinale et de nombreux granulomes d'oeufs.

4.2.3. LA FORME GRAVE :

Dans cette forme de la maladie, la fibrose péri-portale est accompagnée d'hypertension portale, de splénomégalie et de varices oesophagiennes. Habituellement, l'hypertension portale est associée à des signes discrets de dysfonctionnement hépatique. L'hépatomégalie est évidente avec une surface macronodulaire qui peut faire penser à un foie de cirrhose postnécrotique mais l'incision révèle l'importance de la fibrose périportale ou fibrose *Symmers* (178). Fréquemment, de petits vaisseaux sont obstrués par des granulomes d'oeufs ou des vers morts. D'une manière générale, 100% des patients atteints de Schistosomiase avec hypertension portale, présentent une fibrose de *Symmers* importante ou une cirrhose qui est souvent une complication secondaire aux hématuries.

D'un point de vue microscopique la fibrose périportale est infiltrée de lymphocytes et d'autres cellules sanguines. Les lésions vasculaires résultent d'oeufs de Schistosomes, d'une inflammation portale diffuse et d'une réaction fibreuse (133). Les granulomes autour des oeufs sont fréquents. De plus, une infiltration diffuse de mononucléaires se rencontre dans les espaces porte et les septa fibreux. Cette inflammation diffuse dont il a été dit qu'elle était causée par une réaction d'hypersensibilité retardée est considérée comme la cause majeure de la fibrose portale (ANDRADE 1965 - 6). Malgré cela, le parenchyme hépatique est habituellement bien conservé chez l'homme comme chez la souris (27).

Au niveau de la rate :

Au Brésil, dans les formes graves de la maladie, la rate apparaît très hypertrophiée et facilement palpable. Lors d'une splénectomie d'une forme grave de la Bilharziose la rate peut peser jusqu'à 1000 grammes et plus. La rate retirée est généralement congestive et l'on peut noter une nette hypertrophie du système réticuloendothélial avec infiltration de cellules productrices d'anticorps. Les sinus veineux sont nettement dilatés et congestifs (26-27).

Au niveau intestinal :

Généralement, on ne peut pas voir de lésions macroscopiques si ce n'est des cas isolés de polypes ou une fibrose péri intestinale. Au niveau du colon et du petit intestin, on rencontre un grand nombre d'oeufs alors que la muqueuse rectale en contient peu.

Ainsi l'infection parasitaire par Schistosoma mansoni peut prendre de multiples formes cliniques. Cette infection est généralement bien tolérée, seule la forme grave peut entraîner un tableau clinique important atteignant profondément l'état général du malade et pouvant conduire à la mort.

5. RELATIONS HOTE PARASITE

5.1. LES REACTIONS DE L'HOTE FACE AU PARASITE -

5.1.1. REACTIONS AUX OEUFES DE SCHISTOSOMA :

L'oeuf déposé dans les tissus de l'hôte provoque une réaction non spécifique à corps étranger jusqu'à la maturité du miracidium, c'est-à-dire au 6ième jour. A ce moment, l'oeuf commence une sécrétion à travers les pores de la coquille, le miracidium peut rester en vie dans les tissus de l'hôte pendant environ 12 jours, une réaction locale granulomateuse peut se former. Les sécrétions produites par le miracidium sont antigéniques et peuvent provoquer l'apparition d'anticorps.

Pendant la phase aiguë, il se forme une aire de nécrose périovulaire entourée d'une réaction cellulaire exsudative riche en polynucléaires et éosinophiles. Alors que l'infection progresse, d'autres oeufs viables apparaissent et la réaction qu'ils provoquent est progressivement plus faible et purement proliférative. La nécrose centrale et le matériel éosinophile tendent à disparaître.

Pour WARREN (1972) il semble que la forme grave de la Schistosomiase est probablement secondaire aux réactions granulomateuses provoquées par la déposition des oeufs dans les tissus. Aussi, ce granulome apparaît-il donc comme un point fondamental dans la pathogénie de cette maladie. De nombreuses études ont été consacrées au granulome en vue d'élucider sa signification.

La mise au point de techniques d'isolation des oeufs à partir des tissus de souris infectées a permis une approche expérimentale de ce problème par injection intra veineuse de ces oeufs dans la micro vascularisation pulmonaire de souris.

Ces oeufs injectés chez des animaux préalablement sensibilisés provoquent une réaction inflammatoire accélérée et augmentée. Cette réaction apparaît comme hautement spécifique et peut être transférée d'une souris infectée par *Schistosoma mansoni* à une autre souris infectée simplement par le transfert de cellules ganglionnaires ou spléniques. Il apparaît donc que ce granulome est du moins en partie le résultat du développement d'une immunité cellulaire vis-à-vis des antigènes d'oeufs de Schistosome (186).

Il a été décrit par l'Ecole de WARREN différents types de granulomes. Ces auteurs individualisent le granulome hyperergique rencontré chez des sujets primo infectés c'est-à-dire non sensibilisés à l'antigène bilharzien.

Ce granulome est caractérisé par sa taille importante. Il est constitué par une zone nécrotique centrale exsudative et par une infiltration cellulaire principalement constituée d'éosinophiles et macrophages.

Les granulomes normaux ergiques rencontrés chez des sujets déjà sensibilisés à *Schistosoma mansoni* sont caractérisés par une taille nettement inférieure, par une infiltration cellulaire surtout lymphoïde et macrophagique et par l'apparition précoce des fibroblastes.

Dans la Bilharziose, on observe spontanément une modulation de cette hypersensibilité qu'est le granulome. Les lésions granulomateuses qui sont une réponse aux antigènes solubles sécrétés par les oeufs ont été décrites comme étant les premières manifestations d'une hypersensibilité retardée. Ceci a été prouvé par transfert passif.

Les diminutions spontanées des lésions granulomateuses de la maladie hépatosplénique ont été décrites à plusieurs reprises dans les infections chroniques prolongées. Puis, ce phénomène a été démontré expérimentalement dans les Schistosomiasis chroniques (12-187-31).

5.1.2. REACTIONS VIS A VIS DES VERS ADULTES :

Les vers adultes ingèrent du sang et régurgitent un résidu qui est visualisé sous forme d'un pigment contenant du fer dans les cellules du système réticuloendothélial. Ce pigment bien que non antigénique stimule de manière non spécifique le système réticulo endothélial, provoquant l'apparition d'une hyperplasie kùpfférienne et endothéliale au niveau du foie.

Les substances sécrétées et excrétées par le Schistosome peuvent être antigéniques. Nous avons vu précédemment que certaines d'entre elles pouvaient être immunogéniques.

Dans les coupes de tissus, les vers vivants se localisent dans les vaisseaux et sont accompagnés par aucune réaction locale. Lorsque le ver meurt, il peut provoquer une thrombose vasculaire avec une réaction inflammatoire. On observe une large zone destructive avec une réaction éosinophile dans les infections précoces et un granulome prolifératif dans les infections tardives (15Obis).

5.1.3. L'HEPATITE CHRONIQUE :

Fréquemment dans la schistosomiase on rencontre une inflammation portale chronique qui se localise aux espaces porte et aux septa fibreux.

Chez l'homme atteint de Schistosomiase chronique à *Schistosoma mansoni*, le foie habituellement ne présente pas de perturbations importantes (6).

Microscopiquement, on peut observer des oeufs de Schistosomes présentant ou ne présentant pas de réactions granulomateuses. Dans la forme grave de la maladie, le foie présente l'image caractéristique de la fibrose en "*tuyau de pipe*" décrite par SYMMERS en 1903. Le tissu hépatique présente donc une fibrose périportale importante mais les structures parenchymateuses sont en général conservées. Microscopiquement, on observe un tissu conjonctif se présentant sous forme de fibrille de collagène (10).

Les lésions vasculaires sont dues aux oeufs de Schistosomes provoquant une inflammation portale diffuse et une réaction fibreuse

Le parenchyme hépatique est en général bien préservé excepté lorsqu'il y a obstruction vasculaire (10).

5.1.4. CHANGEMENTS SPLENIQUES :

Une série de changements apparaît au niveau du tissu lymphoréticulaire, spécialement pendant le développement de l'infection schistosomale.

Dans les infections récentes, on peut observer une prolifération des cellules du système réticulo endothélial dans la pulpe rouge et des follicules lymphoïdes. Ces changements coïncident avec une élévation des taux d'immunoglobulines au niveau du sérum et du nombre des cellules productrices d'anticorps (5).

Plus tard, au cours de la maladie, les sinus veineux sont distendus par l'hypertension portale. On observe une splénomégalie congestive avec atrophie des follicules lymphoïdes et des réactions fibreuses.

Du point de vue histologique, EDINGTON et GILLES décrivent en 1969 l'épaississement des septa fibreux, une hyperplasie des cellules du système réticulo histiocyttaire et une disparition des follicules lymphoïdes (82).

Dans ce tissu splénique, comme au niveau du foie, on rencontre du pigment schistosomal mais rarement des oeufs.

5.1.5. CHANGEMENTS RENAUX :

Les glomérulonéphrites sont présentes chez 12% des sujets atteints de la forme grave de la Schistosomiase. On observe un épaississement mésengial avec prolifération des cellules mésengiales. Les perturbations sont accompagnées de foyers de sclérose et de dépôts d'immun complexes (107).

5.2. LES REACTIONS DU PARASITE FACE A L'HOTE -

Pour échapper aux réactions de l'hôte, le parasite peut réagir de différentes manières :

GOLDRING (1976 - 98) a démontré que le parasite était capable de masquer ses propres antigènes en incorporant des antigènes de groupes sanguins, en particulier les antigènes A-B-H et LEWIS b+.

Le Schistosome déjoue la réponse immune en incorporant des antigènes de groupe sanguin mais également en provoquant une perturbation de la régulation B lymphocytaire et la sécrétion de substances immunodépressives.

L'homme infecté par Schistosoma mansoni développe tout au long de la maladie des réactions tissulaires parfois discrètes mais qui dans les formes graves de la maladie deviennent importantes et altèrent profondément le fonctionnement des organes les plus atteints.

Le Schistosome s'adapte progressivement à son environnement en déjouant véritablement les réactions immunologiques de l'hôte.

6. IMMUNOLOGIE ET IMMUNOPATHOLOGIE

DE LA BILHARZIOSE.

6.1. LES ANTICORPS -

Les taux d'immunoglobulines ont été plusieurs fois étudiés par différents auteurs. AUTUNES (1971 -13), KELLEMEYER (1973 -117) puis dernièrement CAMUS et collaborateurs (51) se sont intéressés à ces différents paramètres. CAMUS a effectué son étude sur les populations du Nord Est Brésilien, il a trouvé des taux d'Immunoglobulines G significativement plus faibles chez des malades présentant des formes subcliniques par rapport aux sujets présentant des formes légères ou graves ce qui confirme les travaux précédents de CAPRON (1967 -53).

Les taux d'Immunoglobulines E ont donné des résultats variables et il n'a pas été observé de différences significatives entre les différents groupes pour les Immunoglobulines M et les Immunoglobulines A.

Dans ce même travail, CAMUS effectue plusieurs investigations sérologiques par immunoélectrophorèse, le nombre maximum de systèmes précipitants observés a été de 12. Ce nombre a été plus important dans le cas de malades présentant des formes graves non traitées que dans celui de formes légères ou subcliniques.

Les taux d'anticorps mesurés par immunofluorescence sont supérieurs dans le cas de formes graves non traitées que dans les formes subcliniques et légères.

Les sérums de malades atteints de formes graves ont des titres plus élevés par rapport à ceux de sujets témoins ou de formes subcliniques, ou légères lorsqu'ils sont mesurés par fixation du complément ou hémagglutination.

CAPRON A. et collaborateurs (56-58-61-62) dès 1973 mirent en évidence chez l'homme la présence d'anticorps cyto-toxiques.

Plus récemment, CAPRON M. et collaborateurs (57) (in press) ont étudié l'activité cytotoxique pour les schistosomules d'un groupe de sérums provenant de malades du Nord Est Brésilien. L'activité létale des sérums de sujets infectés est de 63,4% alors que dans le groupe témoin les auteurs obtiennent 8,7%. Ce groupe de travail démontre que la fraction Immunoglobulines G du sérum a une activité létale proche de 100%, que l'activité létale la plus intense est obtenue chez des malades présentant des formes graves.

6.2. LES MANIFESTATIONS DE L'IMMUNITÉ CELLULAIRE -

Dans les manifestations cellulaires de l'immunité, il faut faire une place à part au système d'adhérence immunitaire mis en évidence par CAPRON (57) qui fait intervenir le macrophage normal et des Immunoglobulines E spécifiques de *S. mansoni*. La fixation des Immunoglobulines E spécifiques sur le macrophage dépend d'un facteur thermolabile contenu dans le sérum. Cette fixation est inhibée par un traitement préalable des Immunoglobulines E par des Immunoglobulines G anti immunoglobulines E. Ainsi, il a été démontré la spécificité immunologique de ce phénomène. In vitro, ce système présente une activité cytotoxique spécifique vis-à-vis des schistosomules (CAPRON A. 1974 - 60).

A la même époque, DEAN et collaborateurs (1974) décrivent un système cytotoxique pour les schistosomules faisant intervenir des polynucléaires neutrophiles et des IgG (78).

Plus récemment, en 1976, JAMES et COLLEY décrivent un système présentant in vitro une activité cytotoxique spécifique pour les oeufs de *Schistosoma mansoni* (116).

Dernièrement, BUTTERWORTH et collaborateurs (1977) décrivent des expériences de cytotoxicité utilisant des préparations riches en éosinophiles (48).

Les phénomènes d'hypersensibilité retardée ont été beaucoup étudiés dans la schistosomiase depuis les premiers tests de KHALIL et HASSAN (1932 - 118).

Mais les différents résultats sont peu comparables car les antigènes utilisés ne sont pas standardisés. Cependant les derniers travaux de CAMUS et collaborateurs (in press) montrent que 90% de malades atteints de formes graves présentent une hypersensibilité retardée positive (51). Les réactions cellulaires mesurées in vitro par le test de migration leucocytaire permettent à CAMUS (1974 - 50) de vérifier la corrélation entre intra dermo réaction lue à 24 heures et le test de migration leucocytaire déjà mise en évidence par VERNES (1973) et collaborateurs (183).

6.3. LES IMMUN COMPLEXES -

L'existence d'antigènes originaires des schistosomes adultes ou des oeufs, la démonstration d'anticorps spécifiques chez des sujets infectés de schistosomiase suggère la formation d'immun complexes.

Les immuncomplexes peuvent se former et persister en présence d'excès d'anticorps aussi bien qu'en présence d'excès d'antigènes. De tels immuncomplexes peuvent être la cause de dommages vasculaires ou de lésions au niveau tissulaire. Tel est le cas par exemple au niveau du rein, dans plusieurs maladies où la présence d'immuncomplexes a été prouvée. L'étude de ces immun complexes peut être abordée au niveau circulatoire ou tissulaire.

6.3.1. AU NIVEAU CIRCULATOIRE :

BOUT et collaborateurs (1975) ont recherché par différentes techniques (précipitation au polyéthylène glycol test de liaison du Clq marqué, fixation du complément), la présence d'immun complexes dans les formes cliniques de la Bilharziose. La recherche d'immuncomplexes circulant chez des sujets bilharziens est positive chez 60% des malades infectés par *Schistosoma mansoni*. Il est remarquable de constater que les valeurs obtenues dans les groupes de malades présentant des formes subcliniques ou légères sont significativement supérieures à celles des malades présentant des formes graves de la maladie (35-36-37-39).

L'étude des Immunoglobulines participant à la formation de ces immun complexes a permis à SANTORO et collaborateurs (in press) de mettre en évidence des Immunoglobulines E et des IgG dans 100% des sérums de malades examinés. Dans 83% des cas ces auteurs mettent en évidence des Immunoglobulines M et dans 79% des cas des Immunoglobulines A. Dans les conditions expérimentales, il ne fut pas possible de mettre en évidence la présence d'Immunoglobulines D (162-38).

SANTORO et collaborateurs étudiant la présence de facteurs du complément ont ainsi démontré que le C3 était présent dans 97% des cas, le C4 dans 90% et le Clq dans 19% des cas. Ils mirent en évidence une corrélation inverse entre le C3 et le taux d'Immuncomplexes circulant au niveau sérique (161).

La spécificité anticorporale des Immunoglobulines constituant ces immuncomplexes circulants a été appréciée par dissociation à pH 2,8 puis réassociation à pH neutre en présence d'antigène *S. mansoni* marqué à l'iode 125. La radioactivité décelée après réassociation est supérieure à celle observée chez les sérums témoins (39).

La recherche de l'antigène, après dissociation à pH 2,8 des immuncomplexes a permis, par des méthodes de double diffusion et d'immuno électrophorèse, de caractériser la présence d'antigènes spécifiques de *Schistosoma mansoni* (39).

6.3.2. AU NIVEAU TISSULAIRE :

Parmi les nombreux auteurs, ANDRADE et collaborateurs observent la présence de glomérulonéphrite chez les malades bilharziens (11-8-41). L'étude histologique, et surtout les techniques d'immunofluorescence ont permis de déceler la présence de dépôts d'Immunoglobulines (IgG et IgM) au niveau du glomérule rénal (165).

Récemment, FALCAO (1975) a réussi à étudier les Immuncomplexes d'un rein de malade bilharzien et a mis en évidence la présence d'un antigène spécifique de *Schistosoma mansoni* (87).

MAHMOUD (1975) démontre le dépôt d'immunocomplexes dans la membrane basale du glomérule rénal chez des animaux fortement infectés par *Schistosoma mansoni*. De tels dépôts peuvent être visibles après 12 semaines d'infection, la présence du complément peut être détectée seulement après la 40^{ième} semaine d'infection (138).

Plus récemment, GRIMAUD et collaborateurs par une technique immuno péroxydasique de microscopie électronique, ont pu mettre en évidence des dépôts d'Immunoglobulines au niveau hépatique (103).

6.4. L'EOSINOPHILIE -

6.4.1. L'EOSINOPHILIE SANGUINE :

L'association fréquente d'une éosinophilie sanguine et tissulaire avec des réactions d'allergie a permis de penser que les éosinophiles jouent un rôle dans les phénomènes immunitaires à médiation par Immunoglobulines E. C'est ainsi que dans la plupart des helminthiases il est régulièrement associé de hauts titres en anticorps réagins à une nette éosinophilie (150 bis).

COLLEY (1972) a démontré que des lymphocytes thymodépendants sont directement impliqués dans l'induction de l'éosinophilie (72-73-74).

Ces éosinophiles ont une activité phagocytaire s'exerçant préférentiellement vis-à-vis d'immunocomplexes à Immunoglobulines E (150 bis).

Chez la souris, dans la primo infection à *Schistosoma mansoni*, une éosinophilie transitoire se développe à la première semaine après l'infection. Cette réaction apparaît concomitante à la migration des schistosomules dans les tissus vasculaires et pulmonaires. Cependant, l'éosinophilie la plus importante commence à la sixième semaine et atteint son niveau maximum à la huitième semaine. Cette réponse de l'hôte est concomitante à l'apparition des oeufs en grand nombre (72).

BUTTERWORTH et collaborateurs, MAHMOUD et collaborateurs ont étudié le rôle des éosinophiles mettant en évidence

leur activité cytotoxique. En particulier, ces auteurs démontrent le rôle des éosinophiles dans la résistance des animaux à la réinfection. Paradoxalement, BUTTERWORTH et collaborateurs (1977) notent que les éosinophiles de patients infectés par *Schistosoma mansoni* sont cellule à cellule moins cytotoxiques que des éosinophiles d'individus normaux (46 - 47 - 137 - 4).

6.4.2. L'EOSINOPHILIE TISSULAIRE :

Les oeufs de Schistosomes commencent à apparaître à la 5ième semaine après l'infection. (72). ANDRADE et collaborateurs ont montré que les éosinophiles sont le type de cellules prédominant dans le granulome hépatique précoce qui se forme autour des oeufs matures chez la souris atteinte de Schistosomiase chronique. Les mêmes observations ont été faites au niveau de la microvascularisation pulmonaire par DOMINGO et WARREN (1968-81).

JAMES et COLLEY (1976 -116) montrent que des éosinophiles de souris infectées par *Schistosoma mansoni* sont capables d'endommager 20% des oeufs de *Schistosoma mansoni*. Le processus d'endommagement est dépendant de la présence d'éosinophiles viables, métaboliquement actifs et de la production d'antigène soluble par les oeufs du parasite.

6.5. STIGMATES D'AUTOIMMUNITE -

Nous avons vu précédemment que le parasite quoique souvent bien toléré provoquait néanmoins des désordres immunologiques importants. La perturbation de la régulation B lymphocytaire pourrait expliquer en partie l'apparition d'auto anticorps circulants maintes fois observée dans différentes schistosomiasés, en particulier HILLYER en 1971 a montré la présence au 49ième jour de l'infection d'anticorps anti DNA dans le sérum de hamster. Chez l'homme, ces auto anticorps sont trouvés chez des malades atteints par *Schistosoma japonicum* (113).

Dans la Schistosomiase, le malade présente une forte anémie. Dans les leishmanioses (KNIGHT, WOODRUFF et PETTITT - 1967), puis dans les trypanosomiasés (WOODRUFF et collaborateurs - 1969), il a été démontré que l'anémie observée était d'origine autoimmune. KURATA (1966) a démontré, sur le modèle de la Bilharziose expérimentale du lapin à *Schistosoma japonicum*, que les animaux présentaient des agglutinines sériques pour leurs propres globules rouges et que l'anémie était partiellement corrélée avec l'auto immunité (123). Plus récemment, MAHMOUD et WOODRUFF (1972) par une technique au chrome 51 chez la souris infectée par *Schistosoma mansoni* confirment que cette anémie observée est probablement d'origine auto immune.

L'infection bilharzienne est donc une maladie qui du point de vue immunologique stimule toutes les défenses de l'hôte : humorales et cellulaires.

Certaines d'entre elles sont encore peu connues mais apparaissent déjà fondamentales dans l'immunité à la réinfection. D'autres manifestations de l'immunité apparaissent moins favorables pour l'hôte car par le dépôt du produit des réactions immunes en jeu, elles provoquent secondairement des altérations de différents tissus.

7. LES RELATIONS MERE ENFANT

DANS LA BILHARZIOSE.

Les localisations ectopiques des Schistosomes sont connues et ont été décrites par de nombreux auteurs. Ces travaux mettent en évidence le fait que les schistosomes ou leurs oeufs peuvent être rencontrés à plus ou moins haute fréquence dans un quelconque territoire de l'organisme. Ainsi SUTHERLAND (1965) (177) puis BITTENCOURT et MOTT (1969 - 25) décrivent des localisations de schistosomes au niveau placentaire, cependant ces observations sont rares et il semble que de tels phénomènes ne puissent pas être considérés comme importants dans le contexte des relations entre la Mère et son foetus.

GELFAND et CLARKE (1964) étudiant 80 mères et leurs enfants âgés au maximum de 3 jours mettent en évidence, par des techniques d'immunofluorescence chez trois enfants la présence de grande quantité d'anticorps. Les mères présentaient également un sérum riche en anticorps antischistosome. Ces auteurs pensent qu'il pourrait s'agir d'un transfert congénital passif d'une immunité acquise (93).

Plus près de nous, HILLYER et collaborateurs (1970) étudient la présence d'anticorps antischistosoma mansonii par des techniques de précipitation circum ovale, de flocculation sur lame et de double immuno diffusion, selon OUCHTERLONY. Sur 22 paires de sérum mère-enfant, une correspondance directe fut obtenue dans 18 cas (112).

Récemment, CAMUS et collaborateurs (1976) démontrent la présence d'une sensibilisation à l'antigène Schistosoma mansonii chez des enfants non infectés mais nés de mères infectées (52). L'étude a été effectuée au BRESIL dans l'état de BAHIA en utilisant une technique de test cutané avec lecture à 15 minutes, 6 heures et 24 heures.

Cependant, dans ce travail, un doute subsiste car les enfants étudiés sont âgés de 7 à 34 mois, et les conditions de l'environnement pourraient modifier leurs réactions même en l'absence d'infection franche. Par exemple, nous avons mis en évidence sur cette même population la présence d'antigènes circulants de *Schistosoma mansoni* dans le lait de mères infectées nourrissant leur enfant. (163). C'est une des raisons pour laquelle nous avons repris ce travail en faisant l'étude dès le premier jour de la vie, ainsi nous avons le reflet de l'état immunitaire du nouveau-né en l'absence de tout facteur extérieur.

LEWERT et MANDLOWITZ (1969) suggèrent que l'exposition du fœtus pendant sa vie in utero aux antigènes solubles du parasite infectant sa mère provoque chez celui-ci un état d'hyporéactivité après la naissance. Pour vérifier cette hypothèse ils ont choisi le modèle expérimental de la souris. Les mères sont infectées par 180 cercaires. Après la naissance des nouveaux nés, la réaction est lue par la formation des granulomes dans le poumon après injection intraveineuse de 1000 oeufs de *S.mansoni*. Le diamètre de ces granulomes est mesuré. Les auteurs démontrent ainsi que les deux groupes nés de mères infectées et nés de mères non infectées sont significativement différents. Les souris nées de mères infectées sont tolérantes vis-à-vis de l'antigène du parasite (131).

HANG, BOROS et WARREN (1974) travaillant le même sujet, retrouvent chez la souris née de mère infectée massivement (110 cercaires) une nette diminution du diamètre du granulome d'oeuf dans le poumon. En revanche, les auteurs obtiennent des résultats négatifs avec des souriceaux nés de mères infectées à 60 ou 20 cercaires. HANG a réalisé la même expérimentation en injectant 10 000, ou 3 000 oeufs de *Schistosoma mansoni* pendant la gestation. A la dose de 3 000 oeufs la descendance présente une sensibilisation mais plus de tolérance.

D'autres expériences plus fines furent faites en particulier en injectant pendant la gestation de l'antigène soluble d'oeuf (SEA).

A 600-900 microgrammes de SEA, les auteurs obtiennent une remarquable diminution de réaction. Lorsqu'ils injectent trois fois 100 microgrammes de SEA, les auteurs observent de nouveau une augmentation de la réaction granulomateuse dans le poumon (107).

Ainsi, ces auteurs démontrent que des doses élevées d'antigènes entraînent plutôt une paralysie des réactions du souriceau alors que de plus faibles doses (300 microgrammes) provoquent une stimulation de ces mêmes réactions.

BOROJEVIC et collaborateurs (in press) ont étudié la modification congénitale de la réponse de l'hôte chez la souris infectée par *Schistosoma mansoni*. Ces auteurs montrent que l'hépatosplénomégalie caractérisée par une inflammation, une infiltration et une intense prolifération réticulo endothéliale et lymphoïde est plus intense chez les souris nées de mères infectées (30).

Nous venons donc de voir que dans le cadre des relations foeto maternelles, le foetus puis le nouveau né pouvait recevoir très tôt une information immunologique en provenance de sa mère infectée, cette information pouvant le faire évoluer vers un état de sensibilisation ou vers un état proche de la tolérance immunologique.

8. CONCLUSION

Au cours de son cycle d'évolution Schistosoma mansoni fait intervenir un mollusque d'eau douce et un mammifère qui peut être l'Homme.

Ce petit trématode détermine chez l'Homme une parasitose pouvant évoluer sous différentes formes cliniques, légère ou grave. Généralement, ce parasitisme est bien supporté par le malade chez qui, néanmoins, il provoque de nombreuses lésions tissulaires et de nombreuses perturbations physiologiques.

La présence chez l'Homme de grandes quantités d'antigènes provoque une stimulation intense du système immunitaire. Face à cette activité immunologique, le parasite sait s'adapter et déjouer les réactions immunologiques de l'hôte en perturbant leur fonctionnement.

Les premiers signes de dysfonctionnement immunologique sont rencontrés par la présence de nombreux stigmates d'auto immunité.

Dans ce contexte, les études des relations mère foetus font apparaître selon les cas une sensibilisation de la descendance ou l'acquisition d'un état de tolérance.

III - RESULTATS ET DISCUSSION

DES RESULTATS.

III - RESULTATS ET DISCUSSION DES RESULTATS

1. INTRODUCTION ET BUT DE NOTRE TRAVAIL

2. MOYENS D'ETUDE

2.1. Recherche des oeufs de *Schistosoma mansoni* dans les Fèces.

2.2. Sérologie

2.2.1. *L'immunoélectrophorèse*

2.2.2. *L'immunofluorescence*

2.3. Etude des taux d'immunoglobulines sériques et du facteur C3 du complément

2.4. Les tests cutanés

2.4.1. *L'antigène utilisé*

2.4.2. *Technique*

2.5. Le test de migration leucocytaire

2.5.1. *L'antigène de Schistosoma mansoni adulte*

2.5.2. *Technique*

2.6. Recherche du taux d'Immunoglobuline E totale

3. RESULTATS

3.1. Description de l'échantillon de population étudiée

3.2. Etude immunoélectrophorétique des sérums mères - enfants

3.4. Etude des sérums mères - enfants par immunofluorescence

3.5. Etude du taux des Immunoglobulines sériques

3.6. Etude des tests cutanés à l'antigène schistosomal lus à 15 minutes

3.7. Résultats concernant le dosage des Immunoglobulines E totales sur les sérums des couples mères - enfants

3.8. Etude des tests cutanés à l'antigène schistosomal lus à 24 heures

3.9. Résultats concernant les tests d'inhibition de migration des leucocytes

4. DISCUSSION

1. INTRODUCTION : BUT DE NOTRE TRAVAIL

Nous avons vu au cours de la première partie que les échanges mère foetus étaient complexes. Un certain nombre de maladies sont susceptibles d'être transmises par voie transplacentaire et de provoquer des troubles chez le futur nourrisson. Certaines de ces maladies provoquent une stimulation du système immunitaire accompagnée d'une infection qui peut être grave. D'autres maladies n'atteignent le foetus que sous forme d'un contact antigénique provoquant une stimulation sans infection véritable.

Dans la Schistosomiase, lors d'une étude épidémiologique dans le "Pernembuco", KLOETZEL (1958) remarque que l'incidence des formes graves dans la population étudiée est de 7,5%. Cependant, cet auteur remarque une incidence des formes graves très supérieure (76%) à l'intérieur des familles présentant déjà un cas de forme grave de la Schistosomiase à *Schistosoma mansoni* (120). Il apparaît dès lors évident que la répartition des formes graves n'est pas homogène dans une population infestée mais que la répartition familiale de ces cas graves est très marquée. Ces observations ont depuis été confirmées par différents auteurs en particulier par PRATA et BINA dans l'état de BAHIA (156).

A la vue de ces observations, différentes hypothèses peuvent être formulées. Cette répartition peut être fonction des facteurs écologiques, des facteurs génétiques et des facteurs congénitaux.

Nous nous sommes intéressés aux facteurs congénitaux car à la suite des travaux de GILL d'une part, (95-75) de LEWERT et MANDLOWITZ, de HANG, et de CAMUS d'autre part, nous pouvons pressentir l'importance que peut avoir l'étude de l'incidence des relations mère fœtus dans le contexte de la Schistosomiase. (131, 107 et 52)

Dans ce travail, nous tenterons, bien imparfaitement, de mettre en évidence l'état immunitaire du nouveau né le jour de sa naissance face à l'antigène schistosomal.

2. MOYENS D'ETUDE

2.1. RECHERCHE DES OEUFS DE SCHISTOSOMA MANSONI DANS LES FECES -

Cette recherche est effectuée par examen direct entre lame et lamelle au microscope optique. Les oeufs de Schistosome sont nettement visibles, de grande taille (environ 170 μ) et éperonnés latéralement. Connaissant le poids de fèces déposé sur la lame, nous en déduisons la quantité d'oeufs de Schistosoma mansoni par gramme de fèces.

2.2. SEROLOGIE -

Les paires de sérums prélevés ont été testées en immunoélectrophorèse et en immunofluorescence.

2.2.1. L'IMMUNOELECTROPHORESE :

La technique utilisée est celle décrite par CAPRON et collaborateurs en 1967. La séparation électrophorétique de l'antigène est effectuée en gel d'agarose (tampon véronal pH = 8,2, force ionique : 0,1) pendant 5 heures 30 sous une différence de potentiel de 20 volts aux extrémités de la lame (11 cm x 5 cm). Les sérums à tester sont coulés dans les rigoles, concentrés au tiers. (54-59)

2.2.2. L'IMMUNOFLUORESCENCE :

La technique utilisée par le Centre d'Immunologie et de Biologie Parasitaire de l'Institut Pasteur de Lille (A.CAPRON) est la suivante :

Les Schistosomes adultes sont prélevés par perfusion du système porte du hamster infecté par 1000 cercaires. Les vers sont plusieurs fois lavés, puis congelés et inclus dans un coeur de hamster sain. Enfin, les coupes sont effectuées à -20°C . Puis, la réaction d'immunofluorescence est effectuée. (*taux normal* $\langle 1/80 \rangle$)

2.3. ETUDE DES TAUX D'IMMUNOGLOBULINES SÉRIQUES ET DU FACTEUR C3 du COMPLÉMENT -

Le dosage de ces protéines sériques a été effectué par la méthode de MANCINI en utilisant les réactifs préparés à cet effet par les laboratoires BEHRING.

Dans un souci de standardisation, et conformément aux propositions de l'O.M.S. (Organisation Mondiale de la Santé), nous avons exprimé ces dosages d'immunoglobulines en unités internationales (U.I.) . Les normales ainsi exprimées sont chez l'homme adulte :

IgG = 92-207 U.I./ml

IgA = 54-268 U.I./ml

IgM = 69-322 U.I./ml

En ce qui concerne le facteur C3 du complément, ses résultats sont exprimés en mg de protéine /100 ml. Le taux normal chez l'homme adulte est donc de 80 à 140 mg/ 100 ml.

2.4. LES TESTS CUTANES -

2.4.1. L'ANTIGÈNE UTILISÉ :

L'antigène utilisé est un extrait de *Schistosoma mansoni* adulte commercialisé par les laboratoires BEHRING-WERK : "*Antigène schistosomique pour le test intradermique*".

Présenté sous forme lyophilisée, il est mis en solution dans un liquide physiologique, stérile, apyrogène. Il est ainsi prêt à l'emploi. Le témoin utilisé est simplement le solvant du lyophilisat.

2.4.2. TECHNIQUE :

Notre technique est celle précédemment publiée par VERNES et collaborateurs (1973 - 183). Chez les mères, les injections sont effectuées au niveau de la face antérieure de l'avant-bras par voie intradermique (0,05 ml). Sur le même avant-bras, nous réalisons l'injection de la solution témoin et l'injection de la solution contenant l'antigène de *Schistosoma mansoni*. Chez les nouveaux-nés les injections sont réalisées à l'épaule.

Les lectures sont pratiquées à la 15^{ième} minute pour l'hypersensibilité immédiate, et à la 24^{ième} heure pour l'hypersensibilité retardée.

Les réactions d'oedème pour l'hypersensibilité immédiate, et l'induration pour l'hypersensibilité retardée sont entourées au stylo bille puis calquées sur papier millimétré imprégné d'alcool. Parallèlement, nous notons en croix l'intensité de l'érythème, de l'oedème et de l'induration. Pour l'hypersensibilité retardée seule compte l'induration.

Suivant les indications des laboratoires BEHRINGWERK la limite de positivité pour l'hypersensibilité immédiate est de 100 mm² chez l'adulte. Les réactions comprises entre 50 et 100 mm² sont douteuses pour les enfants de moins de 12 ans.

Pour l'hypersensibilité retardée, les limites de positivité furent basées sur l'observation de groupe non infecté et la valeur minimale de positivité à 24 heures fut définie à 10 mm².

2.5. LE TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE -

2.5.1. L'ANTIGENE DE SCHISTOSOMA MANSONI ADULTE :

Tous les tests de migration leucocytaire ont été effectués avec un antigène préparé par le Service d'Immuno-

logie et de Biologie Parasitaire de l'Institut Pasteur de Lille (Professeur André CAPRON) selon un protocole bien établi (55). L'antigène est préparé à partir de vers adultes de *Schistosoma mansoni* souche Porto Ricaine recueillis par perfusion du système porte de hamsters infectés par voie transcutanée par 1000 cercaires.

Les vers ainsi recueillis sont lavés en solution saline isotonique jusqu'à obtention d'un surnageant clair. Le surnageant est alors rejeté et remplacé par une solution de chlorure de sodium à une concentration de 1 ion positif par litre.

Après homogénéisation au poter, la suspension est placée dans un mortier puis mise à congeler. Celle-ci est décongelée par broyage au pilon puis recongelée. Cette opération est répétée quatre à cinq fois. Après la dernière décongélation, la suspension est centrifugée à 20 000 g pendant 1 heure. Le surnageant obtenu est dialysé contre de l'eau distillée pendant 24 heures à 4°C en changeant le bain toutes les 8 heures environ. Le dialysat est ensuite lyophilisé. Dans un souci de standardisation, le lyophilisat nous était fourni après titrage de l'azote et analyse qualitative en immunoélectrophorèse vis-à-vis d'hyper immun sérums de lapin.

Le titre en azote varie selon les lots de 10 à 12,5% du poids total.

Pour les tests de migration leucocytaire l'antigène ainsi préparé est utilisé à un titre de 30 gamma d'azote par millilitre, en solution dans du milieu 199 additionné de 20% de sérum de cheval. Les solutions sont stérilisées par filtration sur millipore de 0,22 μ et conservées à 4°C jusqu'à l'emploi.

2.5.2. TECHNIQUE :

La technique utilisée fut inspirée de celle publiée par BENDIXEN et SØBORG (1969 - 23). Le sang fut obtenu par ponction veineuse au pli du coude.

Pour les nouveaux-nés, nous avons recueilli le sang du cordon ombilical. La quantité de sang recueillie fut d'environ 20 ml pour tester l'antigène fourni par le Laboratoire d'Immunologie et de Biologie Parasitaire de l'Institut Pasteur de Lille. Immédiatement, après prélèvement, les seringues sont placées, piston en bas, à l'étuve à 37°C environ 1 heure et inclinées à 30-45°. Au bout d'une heure, une simple poussée sur le piston de la seringue permet de récupérer le surnageant contenant le plasma et les cellules blanches dans des tubes de centrifugation coniques et stériles. Pour améliorer la sédimentation du sang foetal nous additionnons, avant la sédimentation à l'étuve, 1 ml d'une solution à 6% de Dextran pour 5 ml de sang de cordon.

Après sédimentation les cellules blanches recueillies dans les tubes de centrifugation, sont plusieurs fois lavées en milieu I99 à une vitesse de 250 g environ pendant 3 minutes. L'opération est répétée trois fois pour éliminer toute trace de plasma et par voie de conséquence d'anticorps, d'immuncomplexes ou d'une quelconque autre substance capable d'agir sur le comportement de ces cellules. A la fin du troisième lavage, le culot de cellules blanches est repris en milieu I99 et la suspension obtenue est montée en tube capillaire hépariné (longueur 70 mm, diamètre environ 0,5 mm). Les tubes capillaires sont bouchés à une extrémité par un gel d'agarose à 1% servant de couche protectrice puis fermés par du mastic. Ils sont soumis alors à une centrifugation de 250 g pendant 5 mn. Ces tubes capillaires sont ensuite sectionnés à l'interface, entre le dépôt leucocytaire et le surnageant clair. La partie du tube contenant les cellules est placée en chambre de plastique pour culture cellulaire de 1 ml. Nous déposons un tube par chambre de migration et celui-ci est maintenu en place par de la graisse siliconée neutre et stérile. Les chambres de migration sont alors remplies de milieu I99 stérile additionné de 20% de sérum de cheval pour les migrations témoins. Pour les migrations en présence d'antigènes, le milieu de culture est en plus additionné de 30 gamma d'azote d'antigène *Schistosoma mansoni* par ml (VERNES 1973 - 183).

Nous remplissons quatre chambres de migration témoins et quatre chambres de migration en présence d'antigène pour chaque sérum à tester. Les chambres sont ensuite fermées par une lamelle de microscope puis placées 18 à 24 heures à l'étuve à 37°C. A la fin de l'incubation, les surfaces de migration sont projetées à l'aide d'un agrandisseur photographique, transcrites sur papier puis planimétrées. Les valeurs ainsi obtenues permettent de calculer l'index moyen de migration : I.M.

$$I.M. = \frac{\text{Migration en présence d'antigène}}{\text{Migration sans antigène}}$$

Dans le groupe de contrôle négatif, l'index moyen de migration fut de $0,97 \pm 0,12$.

2.6. RECHERCHE DU TAUX DES IMMUNOGLOBULINES IgE TOTALES -

Nous avons utilisé le test PHADEBAS IgE dont le principe est le suivant :

Les anticorps anti IgE sont couplés par des liaisons covalentes à des particules de Sephadex qui forment la phase solide. La concentration en IgE dans un prélèvement à doser est déterminée par sa capacité à entrer en compétition avec une quantité connue d'IgE marquée au niveau des sites récepteurs des anti IgE. Cette capacité de compétition est alors comparée avec celle de préparations IgE standards de concentrations définies.

Lorsqu'on effectue le test, les prélèvements à doser sont mélangés avec une quantité donnée d'IgE iodée (IgE-125 I) et avec un immuno adsorbant formé par des anticorps anti IgE liés à des particules de Sephadex (complexe Sephadex anti IgE). Pendant l'incubation, l'IgE marquée et l'IgE présente dans le prélèvement entrent en compétition au niveau des sites récepteurs de l'immuno adsorbant.

Les IgE libres et combinées sont ensuite séparées par simple centrifugation. L'IgE libre restant dans le liquide surnageant est séparée et le culot de particules est rincé. La radioactivité liée aux particules Sephadex est alors mesurée. La radioactivité retenue sur l'immuno-adsorbant varie d'une façon inversement proportionnelle avec la quantité d'IgE non marquée présente.

3. RESULTATS

3.1. DESCRIPTION DE L'ECHANTILLON DE POPULATION ETUDIE -

(voir tableau I)

L'étude des couples Mère-Enfant a été réalisée à "l'hôpital-Maternidade Luiz Argollo - Santo Antonio de Jesus" BAHIA - BRESIL. Cet hôpital est l'unique d'une grande "municipalité" (Município) située dans le "Reconcavo". Il s'agit d'une région fertile d'une plaine côtière s'étendant à l'ouest de la capitale, Salvador et de la Baie de Tous les Saints.

Cette municipalité a une superficie d'environ 1500 km² et une population proche de 40 000 individus. De 10 à 15 000 personnes vivent dans la ville et le reste dans la campagne organisée en "fazendas" variant de quelques familles à plus de 50.

Topographiquement, la région est très vallonnée avec de profondes vallées. Les pluies annuelles sont de 130 à 180 cm avec un maximum d'Avril à Août. Il y a de nombreux ruisseaux et étangs qui varient selon les saisons; ils sont ainsi la principale source d'eau et donc la principale voie de transmission de la Schistosomiase. L'économie de la région est essentiellement une économie de subsistance fondée sur la culture du manioc, dont la farine constitue une des bases du régime nutritionnel. Le tabac est également une des principales cultures, l'élevage commence à s'implanter de manière très importante.

TABLEAU I : REPARTITION DES MERES ETUDIEES -

<i>N^{os}</i>	<i>Couleur de peau</i>	<i>Age (ans)</i>	<i>Parité</i>	<i>Accouchement</i>
319	parda	26	5ième	normal
320	parda	17	1ière	normal
321	noire	36	8ième	normal
353	parda	16	1ière	normal
354	blanche	35	3ième	normal
355	parda	32	6ième	normal
356	blanche	35	10ième	normal
357	noire	39	2ième	normal
358	blanche	30	8ième	normal
359	noire	20	1ière	normal
360	blanche	38	12ième	normal
361	parda	26	1ière	normal
362	blanche	27	1ière	normal
363	blanche	39	2ième	normal
364	noire	20	3ième	normal
365	noire	32	10ième	normal
366	noire	20	1ière	normal
371	noire	20	5ième	normal
372	parda	36	9ième	césarienne
373	noire	20	1ière	normal
374	parda	30	3ième	normal
376	parda	23	4ième	normal
378	noire	37	9ième	normal
380	noire	22	1ière	normal
383	blanche	38	11ième	normal
424	parda		2ième	césarienne
426	blanche			normal

TABLEAU I (suite) : REPARTITION DES MERES ETUDIEES -

<i>N°s</i>	<i>Couleur de peau</i>	<i>Age (ans)</i>	<i>Parité</i>	<i>Accouchement</i>
427	noire			normal
428				enfant mort-né
429	parda		6ième	normal
430	parda		6ième	normal
431	parda		6ième	normal
432				césarienne
433				normal
434		31		césarienne
436	parda	35	12ième	normal
437				césarienne
438	parda		4ième	normal
439	noire		2ième	normal
446	parda		4ième	césarienne
447	parda	39	9ième	césarienne
448	parda	35		normal
449	parda	40	9ième	césarienne
451	parda	22	lière	normal

La plupart de la population est illettrée et peu d'enfants de la zone rurale vont à l'école. L'estimation du taux de natalité est de 50 à 55‰ et celui de la mortalité aux environs de 15 ‰. Le taux de mortalité infantile est estimé aux alentours de 200 ‰ d'après le recensement de 1970. La population est à peu près stable mais apparemment une récente diminution du nombre des jeunes adultes est due à l'immigration, principalement à Salvador, la capitale de l'Etat.

Cette région est hautement endémique pour la Schistosomiase. Les autres infections endémiques rencontrées dans cette contrée sont : La maladie de Chagas, la lèpre, la tuberculose et les helminthiases intestinales. Les cas de malaria sont rares.

Les parturientes arrivant à l'hôpital venaient pour la plupart de zone rurale.

L'âge des mères variait de 16 à 40 ans et la plupart avait déjà plusieurs enfants. Toutes les femmes étudiées étaient dans un état général satisfaisant et aucune n'avait de forme sévère de Bilharziose, ni n'avait subi de traitement schistosomicide.

Tous les cas présentant des infections génitales furent éliminés. 35 enfants sont nés naturellement et 8 par césarienne. Aucune infection sévère ne fut observée dans les séries étudiées. 11 mères étaient de peau noire, 8 de peau blanche et le reste était métissé de sang blanc et amérindien que l'on appelle "*pardo*" selon la classification brésilienne.

3.2. EXAMEN DIRECT DE FECES -

(voir tableau II)

Les parasitoses intestinales fréquemment rencontrées sont celles communes dans cette région : Ascaris, Trichocéphale, Ankylostome. Les oeufs de ces parasites se retrouvent dans les fèces fréquemment associés à des oeufs de Schistosoma mansoni. Malheureusement, il fut rarement possible d'examiner les fèces des parturientes.

TABLEAU II : EXAMEN DIRECT DES FECES PRELEVEES CHEZ LES
PARTURIENTES -

<i>Oeufs de</i> <i>N°s</i>	<i>Schistosoma</i> <i>Mansoni</i>	<i>Ascaris</i>	<i>Trichocephale</i>	<i>Ankylostome</i>
353	négatif	positif	positif	négatif
354	négatif	négatif	négatif	négatif
355	positif 76 oeufs/g	positif	positif	négatif
356	positif 145 oeufs/g	positif	positif	négatif
357	positif 455 oeufs/g	négatif	négatif	négatif
358	positif 152 oeufs/g	positif	négatif	négatif
359	négatif	positif	négatif	positif
360	négatif	positif	positif	négatif
362	positif 78 oeufs/g	positif	positif	positif
376	positif 65 oeufs/g	positif	positif	positif
378	positif 90 oeufs/g	positif	positif	négatif
380	négatif	négatif	négatif	négatif
383	négatif	négatif	négatif	négatif

En effet, en période de gestation, elles souffrent de constipation et ne séjournant que 24 heures à l'Hôpital *Luiz Argollo*, le laps de temps est trop court pour obtenir des matières fécales, les laxatifs étant absents de l'hôpital.

Cependant, il fut possible d'obtenir treize fois des fèces grâce au concours d'une sage-femme compréhensive et ferme avec les malades.

Dans 54% des cas, nous avons trouvé des oeufs de *Schistosoma mansoni* avec un taux moyen de 152 oeufs par gramme de fèces.

Un examen unique négatif de fèces n'est toutefois pas suffisant pour déclarer le patient exempt d'infection.

Dans 69% des cas, ces mères étaient porteuses d'oeufs d'*Ascaris*, dans 54%, d'oeufs de *Trichocéphale* et dans 23% d'oeufs d'*Ankylostome*.

3.3. ETUDE IMMUNOELECTROPHORETIQUE DES SERUMS MERE-ENFANT -

(voir tableaux III et IV)

Sur 43 paires de sérums mère - enfant lyophilisés et étudiés à Lille après reconstitution, 4 sérums de mères et 2 sérums d'enfants ont été impossibles à reconstituer car leur conservation fut mauvaise.

Chez les mères, nous avons observé 13 sérums présentant au moins un système antigène anticorps précipitant, soit 30% des cas étudiés.

Dans 4 cas, nous avons observé des sérums de mère négatifs en immunoélectrophorèse et des sérums de cordon positifs.

Dans 17 cas, nous avons observé sur les sérums de cordon ombilical au moins un couple antigène anticorps précipitant, soit dans 40% des cas.

L'étude statistique montre que le groupe d'enfants nés de mères négatives diffère significativement du groupe des enfants nés de mères positives ($\chi^2 = 24,21$
 $P < 0,001$)

TABLEAU III : RESULTATS CONCERNANT L'ETUDE IMMUNOELECTROPHORETIQUE DES SERUMS MERES-ENFANTS -

N ^o s	Sérums des mères nb d'arcs de précipitation observés	Sérums des enfants (cordon ombilical) nb d'arcs de précipitation observés
319	négatif	3 arcs
320	négatif	négatif
321	1 arc	3 arcs
353	négatif	négatif
354	négatif	négatif
355	2 arcs	3 arcs
356	négatif	négatif
357	négatif	1 arc
358	2 arcs	2 arcs
359	3 arcs	2 arcs
360	négatif	négatif
361	négatif	négatif
362	3 arcs	2 arcs
363	1 arc	1 arc
364	négatif	négatif
365	négatif	2 arcs
366	2 arcs	2 arcs
371	sérum géléifié	sérum géléifié
372	sérum géléifié	négatif
373	négatif	sérum géléifié
374	2 arcs	2 arcs
376	négatif	2 arcs
378	négatif	négatif
380	sérum géléifié	négatif

TABLEAU III (suite) : RESULTATS CONCERNANT L'ETUDE
IMMUNO ELECTROPHORETIQUE DES SERUMS MERES-ENFANTS -

N ^{os}	Sérums des mères nb d'arcs de précipitation observés	Sérums des enfants (cordon ombilical) nb d'arcs de précipitation observés
383	1 arc	1 arc
424	négatif	négatif
426	2 arcs	1 arc
427	négatif	négatif
429	négatif	négatif
430	négatif	négatif
431	négatif	négatif
432	négatif	négatif
433	1 arc	2 arcs
434	sérum gélifié	négatif
436	négatif	négatif
437	négatif	négatif
438	négatif	négatif
439	négatif	négatif
446	2 arcs	2 arcs
447	1 arc	2 arcs
448	négatif	négatif
449	négatif	négatif
451	négatif	négatif

TABLEAU IV : COMPARAISON DES RESULTATS DES IMMUNO
ELECTROPHORESES OBTENUES SUR LES SERUMS MERES-ENFANTS -

	Mères Immunoélectrophorèse positive	Mères Immunoélectrophorèse négative	TOTAL
Enfants Immuno élec- trophorèse positive	13	4	17
Enfants Immuno élec- trophorèse négative	0	21	21
TOTAL	13	25	38

3.4. ETUDE DES SERUMS MERE-ENFANT PAR IMMUNOFLUORESCENCE -

(voir tableaux V et VI)

Nous avons étudié 44 couples de sérums mère-enfant, un sérum de mère n'a pu être reconstitué après lyophilisation; cependant, nous avons observé une fluorescence supérieure ou égale à 1/80 dans 15 cas sur 43 réactions exécutées soit dans 35% des cas. Dans la plupart des observations, ces sérums ont un titre en anticorps fluorescents peu élevé.

Dans 3 cas, nous avons observé une fluorescence positive sur des sérums de cordon appartenant à des enfants nés de mères ne possédant pas d'anticorps antischistosome mansonii dans leur sérum.

Sur les sérums de nouveaux-nés, nous avons observé dans 12 cas une fluorescence sur les coupes de Schistosoma mansonii, soit dans 28% des cas.

La fluorescence observée se situait en général au niveau du tube digestif du ver ; dans un cas, nous avons mis en évidence une fluorescence au niveau du parenchyme.

L'étude statistique de ces résultats montre que le lot d'enfants nés de mères négatives en anticorps recherchés par immunofluorescence (taux limite de positivité 1/80) est significativement différent du lot d'enfants nés de mères positives :

$$\underline{\chi^2 = 9,63 - P < 0,01}$$

TABEAU V : RESULTATS CONCERNANT L'ETUDE DES SERUMS
MERE-ENFANT PAR IMMUNOFLUORESCENCE SUR DES COUPES DE
SCHISTOSOMA MANSONI ADULTES -

<i>N°s</i>	<i>Sérums des mères dilution de sérum présentant une fluorescence</i>	<i>Sérums des enfants dilution de sérum présentant une fluorescence</i>
319	négatif	1/40e
320	négatif	négatif
321	1/160e	1/40e
353	1/40e	1/40e
354	négatif	négatif
355	négatif	1/80e
356	1/40e	1/40e
357	1/160e	1/320e
358	1/80e	1/40e
359	1/160e	1/320e
360	négatif	négatif
361	négatif	négatif
362	1/80e	1/80e
363	1/160e	1/160e
364	1/320e	1/40e
365	1/320e	1/160e
366	1/160e	1/80e
371	négatif	négatif
372	négatif	négatif
373	1/80e	négatif
374	1/40e	1/80e
376	1/40e	négatif

TABLEAU V (suite) : RESULTATS CONCERNANT L'ETUDE DES
SÉRUMS MÈRE-ENFANT PAR IMMUNOFLUORESCENCE SUR DES COUPES
DE SCHISTOSOMA MANSONI ADULTES -

<i>N°s</i>	<i>Sérums des mères dilution de sérum présentant une fluorescence</i>	<i>Sérums des enfants dilution de sérum présentant une fluorescence</i>
378	1/40e	négatif
380	négatif	négatif
383	1/80e	1/40e
424	négatif	négatif
426	1/160e	1/80e
427	négatif	négatif
428	négatif	négatif
429	négatif	négatif
430	négatif	négatif
431	négatif	négatif
432	1/80e	négatif
433	1/160e	1/320e
434	sérum géléifié	négatif
436	négatif	négatif
437	négatif	négatif
438	négatif	négatif
439	négatif	négatif
446	1/80e	1/80e
447	négatif	1/160e
448	négatif	négatif
449	1/80e	négatif
451	négatif	négatif

TABLEAU VI : COMPARAISON DES RESULTATS DES IMMUNO
FLUORESCENCES OBTENUES SUR LES SERUMS MERES-ENFANTS -

	Mères Immunofluorescence positive $\geq 1/80$	Mères Immunofluorescence négative $< 1/80$	TOTAL
Enfants Immuno fluorescence positive $\geq 1/80$	9	3	12
Enfants Immuno fluorescence négative $< 1/80$	7	24	31
TOTAL	16	27	43

3.5. ETUDE DU TAUX DES IMMUNOGLOBULINES SÉRIQUES -

(voir tableaux VII à XVIII)

Nous avons étudié les taux d'immunoglobulines sériques et du facteur C3 du complément sur 17 paires de sérums mère-enfant.

L'étude statistique globale des taux sériques des différentes immunoglobulines et du C3 par le test de Student nous montre que les taux sériques des mères diffèrent significativement des taux circulants au niveau du sang du cordon ombilical. Dans tous les cas, sauf pour les IgG, les taux sériques des enfants sont inférieurs à ceux des mères.

Le taux sérique des IgG au niveau du cordon ombilical est significativement supérieur au taux des IgG dans le sang maternel ($t = 2,61$; $P < 0,02$).

L'analyse statistique des taux d'immunoglobulines et de C3 circulant chez les mères sérologiquement positives ou négatives pour l'antigène schistosomal, met en évidence un taux d'IgG significativement supérieur chez les mères sérologiquement positives par rapport aux taux obtenus chez les mères sérologiquement négatives ($t = 2,23$; $P < 0,05$).

Cette différence significative n'a pas été retrouvée entre les nouveaux-nés sérologiquement positifs et ceux sérologiquement négatifs ($t = 1,27$; $P > 0,1$).

TABLEAU VII : RESULTATS DU DOSAGE DU FACTEUR 3 DU COMPLEMENT
CHEZ LES MERES ET SUR LE CORDON OMBILICAL DU NOUVEAU-NE -

N ^o s	MERES		ENFANTS	
	sérologie	facteur C3 mg/100 ml	sérologie	facteur C3 mg/100 ml
319	-	83	+	
320	-	56	-	52
321	+	78	+	78
353	-	74	-	64
354	-	101	-	52
355	+	74	+	52
356	-	99	-	52
357	+	49	+	78
358	+	83	+	52
359	+	99	+	49
360	-	56	-	64
361	-	69	-	44
362	+	93	+	60
363	+	87	+	44
364	+	49	-	56
365	+	78	+	74
366	+	74	+	74

TABLEAU VIII : RESULTATS DU DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES
G SERIQUES CHEZ LES MERES ET SUR LE CORDON OMBILICAL
DU NOUVEAU-NE -

N ^{os}	MERES		ENFANTS	
	sérologie	IgG UI/ml	sérologie	IgG UI/ml
319	-	67,8	+	128,5
320	-	102,5	-	137,7
321	+	151,9	+	198,2
353	-	171,9	-	171,9
354	-	111	-	111
355	+	147,1	+	161,8
356	-	78,8	-	128,5
357	+	119,7	+	209,1
358	+	119,7	+	115,2
359	+	147,1	+	142,4
360	-	86,5	-	137,7
361	-	133,1	-	137,7
362	+	171,9	+	198,2
363	+	102,5	+	128,5
364	+	124	-	192,8
365	+	198,2	+	214,7
366	+	137,7	+	166,8

TABLEAU IX : RESULTATS DU DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES
A SERIQUES CHEZ LES MERES ET SUR LE CORDON OMBILICAL
DU NOUVEAU-NE -

N°s	MERES		ENFANTS	
	Sérologie	IgA UI/ml	Sérologie	IgA UI/ml
319	-	109,5	+	0
320	-	71,6	-	0
321	+	162,7	+	0
353	-	172,4	-	0
354	-	78,8	-	14,9
355	+	153,3	+	14,9
356	-	68,2	-	13,7
357	+	68,2	+	26
358	+	126,3	+	0
359	+	97,5	+	26
360	-	55	-	0
361	-	144,1	-	28,6
362	+	153,3	+	0
363	+	126,3	+	16,1
364	+	97,4	-	16,1
365	+	68,2	+	0
366	+	68,2	+	0

TABLEAU X : RESULTATS DU DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES
M SERIQUES CHEZ LES MERES ET SUR LE CORDON OMBILICAL
DU NOUVEAU-NE -

N ^{os}	MERES		ENFANTS	
	Sérologie	IgM UI/ml	Sérologie	IgM UI/ml
319	-	102,4	+	35,4
320	-	162,8	-	38,3
321	+	116,6	+	38,3
353	-	162,8	-	36,35
354	-	409,5	-	39,3
355	+	232,2	+	39,3
356	-	69,1	-	38,3
357	+	45,1	+	56,8
358	+	116,6	+	35,2
359	+	321,1	+	69,1
360	-	95,5	-	37,3
361	-	331,6	-	88,7
362	+	250,9	+	38,3
363	+	69,1	+	45,1
364	+	124	-	481,7
365	+	171	+	35,4
366	+	223,1	+	39,3

CHEZ LES MERES ET LES ENFANTS -

	MERES	ENFANTS
MOYENNE	76,58 mg/100 ml	58,82 mg/100 ml
ECART TYPE	$\pm$ 16,79	$\pm$ 10,90
TEST DE STUDENT	t=3,65	P < 0,01

TABLEAU XII : COMPARAISON DU TAUX DES IMMUNOGLOBULINES G SERIQUES CHEZ LES MERES ET LES ENFANTS -

	MERES	ENFANTS
MOYENNE	127,72 UI/ml	157,91 UI/ml
ECART TYPE	$\pm$ 35,10	$\pm$ 33,15
TEST DE STUDENT	t=2,61	P < 0,02

TABLEAU XIII : COMPARAISON DES TAUX D'IMMUNOGLOBULINESA SERIQUES CHEZ LES MERES ET LES ENFANTS -

	MERES	ENFANTS
MOYENNE ECART TYPE	107,11 UI/ml ± 39,33	9,19 UI/ml ± 10,84
TEST DE STUDENT	t=9,89	P < 0,001

TABLEAU XIV : COMPARAISON DES TAUX D'IMMUNOGLOBULINESM SERIQUES CHEZ LES MERES ET LES ENFANTS -

	MERES	ENFANTS
MOYENNE ECART TYPE	176,67 UI/ml ± 103,91	68,19 UI/ml ± 104,15
TEST DE STUDENT	t=308	P < 0,01

TABLEAU XV : ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS DU DOSAGE
DU FACTEUR 3 DU COMPLEMENT EN FONCTION DES GROUPES
SEROLOGIQUEMENT POSITIFS OU NEGATIFS DE MERES OU
D'ENFANTS -

	MERES		ENFANTS	
TAUX MOYEN	sérologie +	sérologie -	sérologie +	sérologie -
	73,90mg%ml	76,85mg%ml	61,60mg%ml	54,50mg%ml
ECART TYPE	$\pm$ 17,72	$\pm$ 18,48	$\pm$ 12,49	$\pm$ 6,74
TEST DE STUDENT	t = 0,33 ; P > 0,1		t = 1,44 ; P > 0,1	

TABLEAU XVI : ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS DU DOSAGE DES TAUX D'IMMUNOGLOBULINES G SERIQUES EN FONCTION DES GROUPES SEROLOGIQUEMENT POSITIFS OU NEGATIFS DE MERES OU D'ENFANTS -

	MERES		ENFANTS	
	sérologie +	sérologie -	sérologie +	sérologie -
TAUX MOYEN	141,98 UI/ml	107,37 UI/ml	166,34 UI/ml	145,32 UI/ml
ECART TYPE	± 28,08	± 35,77	± 36,92	± 27,67
TEST DE STUDENT	t = 2,23 P 0,05 < P < 0,02		t = 1,27 P > 0,1	

TABLEAU XVII : ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS DU DOSAGE
DES TAUX D'IMMUNOGLOBULINES A SERIQUES
EN FONCTION DES GROUPES SEROLOGIQUEMENT POSITIFS OU
NEGATIFS DE MERES OU D'ENFANTS -

	MERES		ENFANTS	
TAUX MOYEN	sérologie +	sérologie -	sérologie +	sérologie -
	112,84 UI/ml	105,46 UI/ml	8,30 UI/ml	9,16 UI/ml
ECART TYPE	$\pm$ 37,7	$\pm$ 43,54	$\pm$ 11,27	$\pm$ 10,79
TEST DE STUDENT	t = 0,35 P $\gg$ 0,1		t = 0,15 P $\gg$ 0,1	

TABLEAU XVIII : ETUDE STATISTIQUE DES RESULTATS DU DOSAGE
DES TAUX D'IMMUNOGLOBULINES M SERIQUES
EN FONCTION DES GROUPES SEROLOGIQUEMENT POSITIFS OU
NEGATIFS DE MERES OU D'ENFANTS -

	MERES		ENFANTS	
TAUX MOYEN	sérologie +	sérologie -	sérologie +	sérologie -
	155,89 UI/ml	190,52 UI/ml	43,22 UI/ml	108,56 UI/ml
ECART TYPE	± 91,14	± 129,69	± 11,17	± 165,62
TEST DE STUDENT	t = 0,66 P >> 0,1		t = 1,26 P > 0,1	

3.6. ETUDE DES TESTS CUTANES A L'ANTIGENE SCHISTOSOMAL LUS

à 15 minutes -

(voir tableaux XIX et XX et figure 1)

34 couples mères-enfants ont été étudiés en hypersensibilité immédiate à l'antigène schistosomal.

Toutes les mères présentant un test négatif ($< 100 \text{ mm}^2$) avaient des enfants également négatifs.

Dans la population étudiée, 27 mères ont présenté une réaction positive à l'antigène schistosomal soit 79% des mères étudiées.

Le groupe des enfants nés de mères positives présente une surface moyenne de réaction cutanée significativement plus importante que celle présentée par les enfants nés de mères négatives ($X^2 = 6,16$; $P < 0,02$).

Rarement, les enfants ont présenté une franche réaction positive; nous l'avons observé dans 8% des cas (3 cas observés).

52% des enfants nés de mères à tests cutanés positifs présentent une réaction cutanée comprise entre 50 et 95 mm^2 , ce qui est considéré, selon "*Berhingwerk*", comme une réaction douteuse chez les enfants de moins de 12 ans.

TABLEAU XIX : RESULTATS DES TESTS CUTANES à l'ANTIGENE
SCHISTOSOMAL LUS à 15 minutes : HYPERSENSIBILITE
IMMEDIATE - (HSI)

<i>N^{os}</i>	<i>Mères mm2</i>	<i>Enfants mm2</i>	<i>N^{os}</i>	<i>Mères mm2</i>	<i>Enfants mm2</i>
319	80	27	426	150	45
320	158	11	427	157	167
321	205	18	429	163	7
353	44	23	430	227	2
354	36	17	431	36	4
355	230	54	432	228	95
356	124	42	434	335	13
357	337	115	436	76	4
358	122	75	437	142	53
359	154	72	438	117	30
360	104	7	439	111	52
361	183	34	446	117	23
362	206	95	447	217	75
363	159	54	448	217	75
364	200	84	449	30	25
365	113	28	451	28	0
366	117	42			
424	135	431			

TABLEAU XIX bis : RESULTATS DES TESTS CUTANES à l'ANTIGENE
SCHISTOSOMAL lus à 15 MINUTES : HYPERSENSIBILITE
IMMEDIATE -(HSI)

		NOMBRE	Surface des réac- tions observées
MERES	HSI ≥ 100 mm ²	27	174,5 mm ² ± 60,8
	HSI < 100 mm ²	7	47,1 mm ² ± 21,7
ENFANTS	nés de mères HSI +	27	66,62 mm ² ± 82,01
	nés de mères HSI -	7	14,3 mm ² ± 11,36

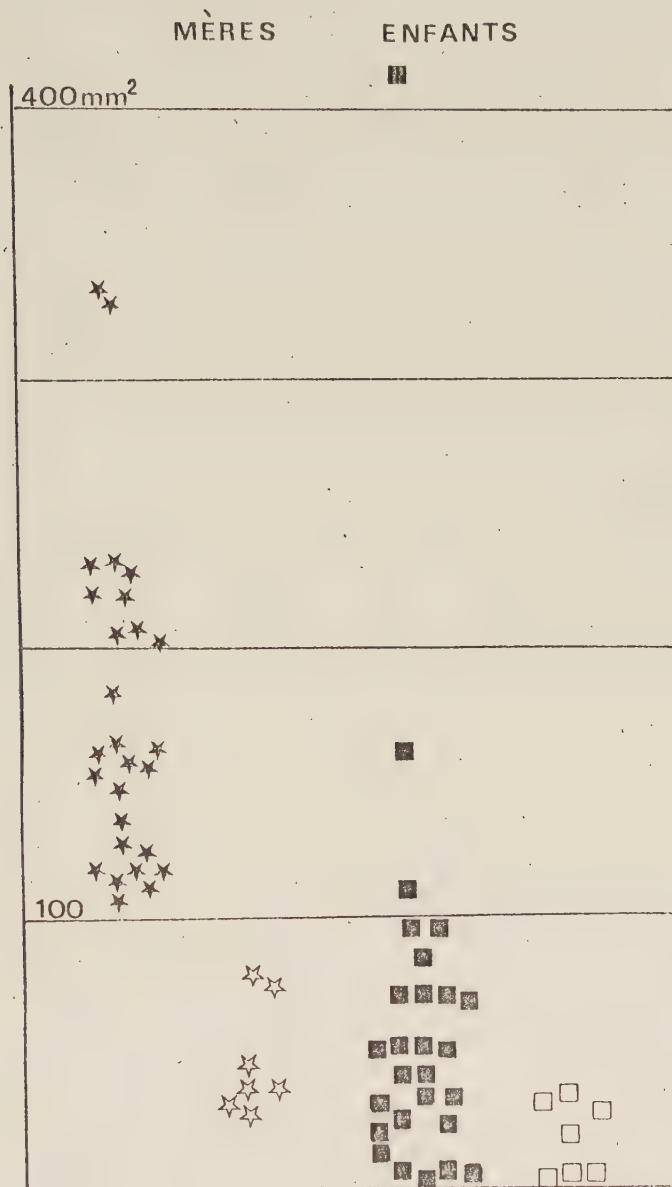
TABLEAU XX : COMPARAISON DES RESULTATS DES TESTS
CUTANES à l'ANTIGENE SCHISTOSOMAL lus à 15 minutes
CHEZ LES NOUVEAUX-NES et RESULTATS OBTENUS CHEZ
LEURS MERES -

	MERES HSI + ≥ 100 mm ²	MERES HSI - < 100 mm ²	TOTAL
ENFANTS HSI + ≥ 50 mm ²	14	0	14
ENFANTS HSI - < 50 mm ²	13	7	20
TOTAL	27	7	34

Figure 1

TEST CUTANÉ D'HYPERSENSIBILITÉ IMMÉDIATE

A L'ANTIGÈNE SCHISTOSOMAL



★ Mères présentant une réaction cutanée positive

☆ Mères présentant une réaction cutanée négative

■ Enfants nés de mères présentant une réaction cutanée positive

□ Enfants nés de mères présentant une réaction cutanée négative

3.7. RESULTATS CONCERNANT LE DOSAGE DES IMMUNOGLOBULINES E
TOTALES SUR LES SERUMS DES COUPLES MERES - ENFANTS -

(voir tableaux XXI et XXII)

Nous avons dosé les Immunoglobulines E totales dans 34 couples de sérums mères - enfants.

Il fut impossible de mettre en évidence une relation statistique avec les résultats des tests cutanés d'hypersensibilité à l'antigène schistosomal lus à 15 minutes.

TABLEAU XXI : RESULTATS DU DOSAGE DES IGE TOTALES
DANS LES SERUMS DE COUPLES MERES ENFANTS -

<i>N°s</i>	<i>MERES</i>		<i>ENFANTS</i>		<i>N°s</i>	<i>MERES</i>		<i>ENFANTS</i>	
	<i>HSI</i>	<i>IgE</i> <i>UI/ml</i>	<i>HSI</i>	<i>IgE</i> <i>UI/ml</i>		<i>HSI</i>	<i>IgE</i> <i>UI/ml</i>	<i>HSI</i>	<i>IgE</i> <i>UI/ml</i>
319	-	520	-	26	424	+	2250	+	3
320	+	4400	-	38	426	+	NF	-	8
321	+	1150	-	10	427	+	640	+	18
353	-	10000	-	23	429	+	NF	-	11,5
354	-	1150	-	84	430	+	900	-	10
355	+	1650	+	43	431	-	1650	-	8
356	+	910	-	10	432	+	NF	+	4,5
357	+	1450	+	280	434	+	400	-	0
358	+	240	+	27	436	-	5000	-	68
359	+	2600	+	590	437	+	2050	+	19
360	+	540	-	15	438	+	570	-	17
361	+	6600	-	1300	439	+	500	+	17,5
362	+	4200	+	10	446	+	8	-	83
363	+	1550	+	84	447	+	3800	+	16
364	+	450	+	10	448	+	1500	+	3
365	+	3300	-	53	449	-	250	-	11,5
366	+	2400	-	33	451	-	285	-	10

TABLEAU XXI bis : RESULTATS DU DOSAGE DES IGE TOTALES
DANS LES SERUMS DE COUPLES MERES ENFANTS -

	MERES IGE UI/ml	ENFANTS IGE UI/ml
MOYENNE	2029,5	86,6
ECART TYPE	$\pm$ 2187	$\pm$ 240

TABLEAU XXII : RELATIONS IMMUNITAIRES MERES - ENFANTS
Comparaison des résultats des taux d'IgE sériques
et des résultats d'hypersensibilité immédiate à l'antigène
Schistosomal -

	MERES HSI +	MERES HSI -	ENFANTS HSI $\geq$ 50 mm2	ENFANTS HSI $<$ 50 mm2
MOYENNE DES TAUX d'IGE SERIQUES UI/ml	1845	3095	80	95
ECART TYPE	$\pm$ 1637	$\pm$ 3792	$\pm$ 163	$\pm$ 293
TEST DE STUDENT	t = 1,20 P $>$ 0,1		t = 0,17 P $>$ 0,1	

3.8. ETUDE DES TESTS CUTANES A L'ANTIGENE SCHISTOSOMAL

LUS à 24 heures -

(voir tableaux XXIII, XXIV et XXV, figure 2).

Nous avons étudié 35 couples mères-enfants. 68,5% des mères ont présenté un test cutané positif supérieur ou égal à 10 mm².

Parmi les enfants nés de mères négatives un seul présente une réaction positive à 24 heures; nous n'avons pas pu confirmer ou infirmer ce résultat surprenant par une lecture du test à 48 heures.

66% des enfants nés de mères positives sont également positifs.

Le groupe d'enfants nés de mères positives ($\chi^2 = 9,50$; $P \leq 0,01$) présente une réaction cutanée à l'antigène schistosomal significativement supérieure aux réactions observées chez les enfants nés de mères à hypersensibilité retardée négative.

$$(\chi^2 = 9,50 ; P \leq 0,01)$$

TABLEAU XXIII : RESULTATS DES TESTS CUTANES à
L'ANTIGENE SCHISTOSOMAL lus à 24 heures -

<i>N°s</i>	<i>MERES</i>	<i>ENFANTS</i>	<i>N°s</i>	<i>MERES</i>	<i>ENFANTS</i>
319	5	7	426	49	0
320	160	13	427	28	11
321	20	40	429	1	0
353	7	0	430	4	1
354	25	20	431	22	17
355	1512	0	432	51	0
356	28	34	433	45	56
357	2300	128	434	40	1
358	106	73	436	4	2
359	1018	98	437	103	51
360	35	161	438	7	0
361	105	164	439	3	0
362	1099	169	446	12	5
363	613	59	447	25	4
364	22	40	448	6	2
365	0	0	449	21	2
366	0	17	451	3	0
424	69	0			

TABLEAU XXIV : RESULTATS DES TESTS CUTANES à
L'ANTIGENE SCHISTOSOMAL lus à 24 heures :
HYPERSENSIBILITE RETARDEE (HSR)

		NOMBRE	SURFACE MOYENNE des réactions observées
MERES	TESTS D'HSR + (> 10 mm2)	24	266,12 mm2 ± 539,3
	TESTS D'HSR - (< 10 mm2)	11	2,6 mm2 ± 3,1
NOUVEAUX NES	nés de mères HSR +	24	45,4 mm2 ± 54,7
	nés de mères HSR -	11	2,37 mm2 ± 4,54

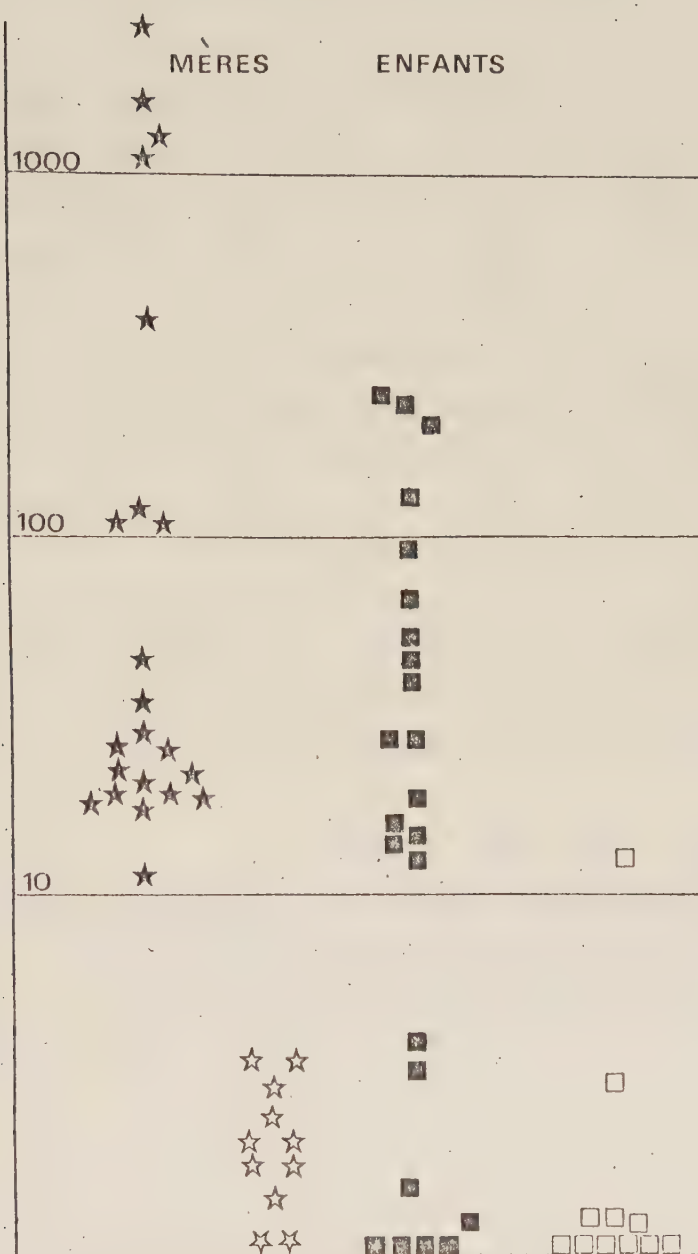
TABLEAU XXV : COMPARAISON DES RESULTATS DES TESTS
CUTANES D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE à l'ANTIGENE
SCHISTOSOMAL lus à 24 heures chez LES NOUVEAUX NES
ET CHEZ LES MERES -

	MERES HSR +	MERES HSR -	TOTAL
NOUVEAUX NES HSR +	16	1	17
NOUVEAUX NES HSR -	8	10	18
TOTAL	24	11	35

Figure 2

RÉACTION CUTANÉE D'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE

A L'ANTIGÈNE SCHISTOSOMAL



* Mères présentant une réaction cutanée intradermique positive

☆ Mères présentant une réaction cutanée intradermique négative

■ Enfants nés de mères présentant une réaction cutanée intradermique positive

□ Enfants nés de mères présentant une réaction cutanée intradermique négative

3.9. RESULTATS CONCERNANT LES TESTS D'INHIBITION DE MIGRATION DES LEUCOCYTES -

(voir tableaux XXVI, XXVII et figure 3)

Nous avons testé 21 paires de prélèvements mères - enfants. Chez tous les sujets prélevés en vue d'un test d'inhibition de migration leucocytaire, nous avons effectué un test intradermique à l'antigène schistosomal et nous avons lu la réaction à 24 heures.

Tous les enfants nés de mères non infectées, avec une hypersensibilité retardée négative et un test de migration leucocytaire (TML) négatif, sont également négatifs.

Les enfants nés de mères présentant une hypersensibilité retardée à l'antigène schistosomal ont un test de migration leucocytaire positif dans 35% des cas, mais aucune corrélation ne peut être établie avec la réaction cutanée d'hypersensibilité retardée chez les enfants.

Lorsque nous avons tenté de comparer les index de migration des enfants nés de mères au test de migration leucocytaire négatif et des enfants nés de mères au test de migration leucocytaire positif, aucune différence significative n'a pu être détectée.

TABLEAU XXVI : RESULTATS CONCERNANT LES TESTS
DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE EFFECTUES SUR 21 PAIRES
DE PRELEVEMENTS MERES - ENFANTS -

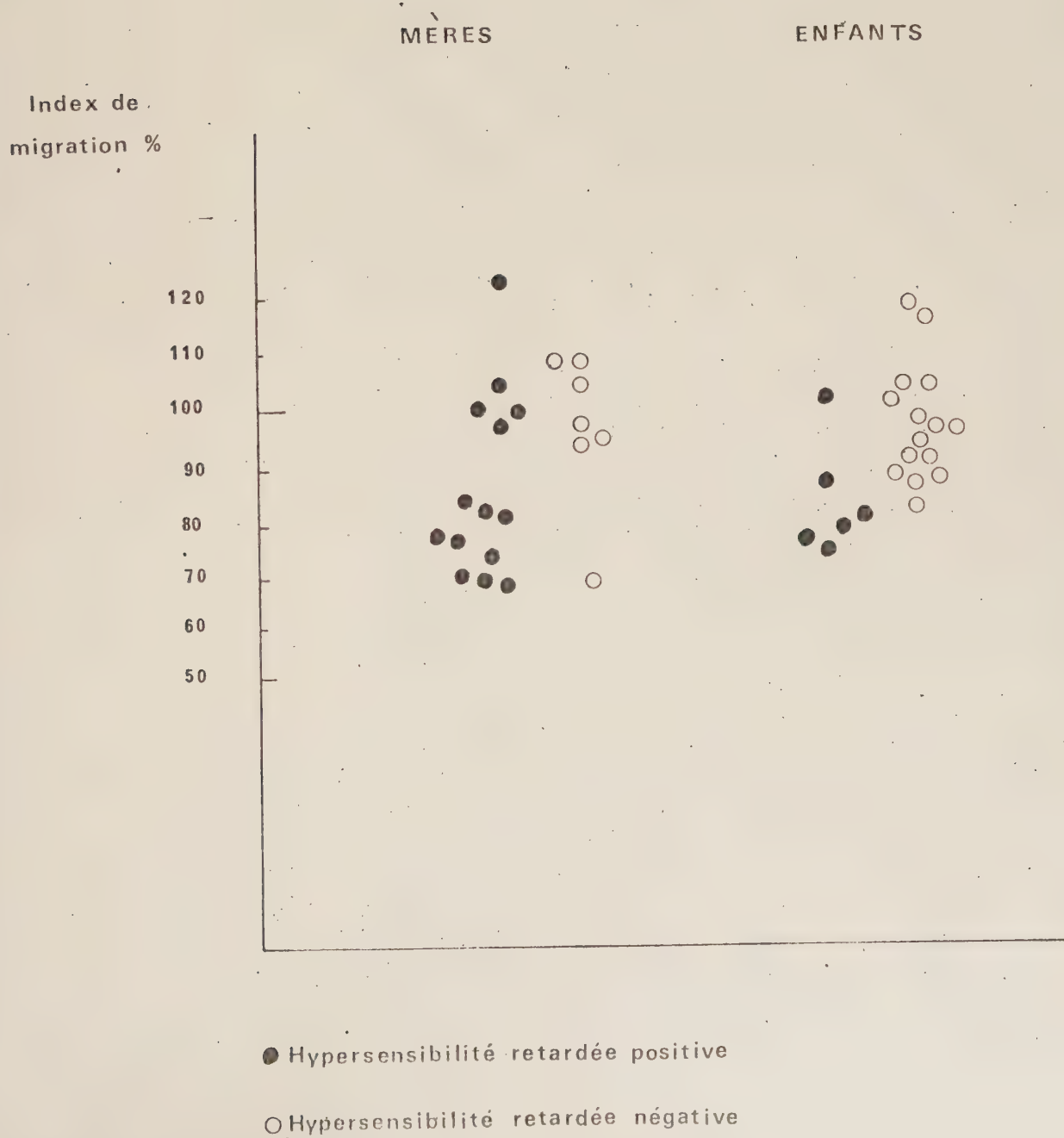
<i>N^{os}</i>	<i>TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE MERES</i>	<i>TEST DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE ENFANTS</i>
373	123%	75%
376	68%	89%
378	82%	79%
380	93%	93%
424	67%	84%
426	69%	99%
427	81%	102%
430	108%	94%
431	77%	84%
432	78%	108%
433	97%	79%
434	94%	95%
436	99%	99%
437	84%	91%
438	68%	92%
439	93%	99%
446	95%	123%
447	73%	104%
448	92%	90%
449	104%	117%
451	110%	102%

TABLEAU XXVII : RESULTATS DES TESTS D'INHIBITION
DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE EFFECTUES SUR LES CELLULES
DE MERES ET DE SANG DE CORDON OMBILICAL -

	REPONSES NEGATIVES		REPONSES POSITIVES	
	<i>Nombre</i>	<i>Index moyen</i>	<i>Nombre</i>	<i>Index moyen</i>
<i>MERES</i>	11	100%	10	75%
<i>ENFANTS</i>	16	101%	5	80%

Figure 3

COMPARAISON DES RÉSULTATS DES TESTS D'INHIBITION
DE MIGRATION LEUCOCYTAIRE EFFECTUÉS
CHEZ LES MÈRES ET LES ENFANTS ET DES RÉSULTATS
D'HYPERSENSIBILITÉ RETARDÉE A L'ANTIGÈNE
SCHISTOSOMAL



4. DISCUSSION

Dans les limites des méthodes utilisées dans ce travail, nous avons tenté de mettre en évidence les modifications de la réponse immune de l'enfant né de mère sensibilisée à l'antigène schistosomal.

Nous avons utilisé deux techniques pour mettre en évidence la présence d'anticorps antischistosoma mansonii dans les sérums de nouveau-nés. L'étude immunoélectrophorétique, tout comme l'étude par immunofluorescence mettent en évidence la présence d'anticorps spécifiques chez les nouveaux - nés, nés de mères possédant des anticorps spécifiques circulants. Ces observations confirment celles de GELFAND et collaborateurs (1964 - 93) trouvant trois sérums positifs en immunofluorescence sur 80 sérums d'enfants nés de mères positives. La fréquence avec laquelle nous observons la présence d'anticorps dans les sérums de nouveaux nés, est supérieure en immunoélectrophorèse à l'observation faite en immunofluorescence, mais elle est bien inférieure à la fréquence observée par HILLYER et collaborateurs (113).

Il a déjà été démontré par de nombreux auteurs que les Immunoglobulines G sont transmises physiologiquement de la mère au fœtus par voie transplacentaire. A la lumière de cette étude sérologique, il apparaît évident que dans 40% environ des cas, le nouveau-né issu de mère sérologiquement positive à l'antigène schistosomal, possède également des anticorps anti schistosoma mansonii.

L'étude des taux d'Immunoglobulines sériques nous permet de vérifier, comme il l'a déjà été prouvé plusieurs fois, que les taux d'Immunoglobulines G chez le nouveau-né sont fréquemment supérieurs au taux maternel.

D'autre part, le taux moyen d'Immunoglobuline G est supérieur chez les mères sérologiquement positives. Cette observation n'est pas vérifiée chez les enfants possédant des anticorps anti schistosoma mansoni. Ces résultats confirment différentes observations et notamment les travaux de CAMUS et collaborateurs. (52)

Il apparaît donc fortement probable que les anticorps sériques mis en évidence sont d'origine maternelle puisque les Immunoglobulines A et les Immunoglobulines M non transmises sont trouvées à des taux faibles chez le nouveau-né.

Dans la série étudiée, nous avons une population de mères présentant une hypersensibilité immédiate avec une haute fréquence. Chez les enfants nés de ces mères positives, nous obtenons rarement une franche réaction positive, cependant le lot d'enfants nés de mères présentant une hypersensibilité immédiate et positive, diffère significativement du lot d'enfants nés de mères présentant une hypersensibilité immédiate et négative..

Si la transmission d'anticorps IgG est connue par voie transplacentaire, les IgE considérées comme le support principal des réactions d'hypersensibilité immédiate ne sont pas transmises de la mère au fœtus (19)

Les dernières études de MILLER et collaborateurs (1973 - 144) sur ce sujet suggèrent que le fœtus est capable de synthétiser des IgE avant la naissance.

Nous avons tenté d'établir une corrélation entre les réactions d'hypersensibilité immédiate et les taux d'Immunoglobulines E totales sériques mais les résultats statistiques ne furent pas concluants.

D'autre part, BRYANT et collaborateurs (1973-44) LAKIN et BLOKER (1976 - 124) pensent que les Immunoglobulines de la classe des IgG peuvent participer aux réactions d'hypersensibilité immédiate. Les réactions observées pourraient donc être à rapprocher de ces observations.

Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée sont une expression de la sensibilisation des cellules lymphocytaires à un antigène. Nous avons clairement démontré la présence chez 66% des enfants nés de mères sensibilisées d'une population cellulaire capable de reconnaître l'antigène schistosomal.

Ces résultats obtenus chez l'Homme paraissent en contradiction avec les travaux expérimentaux sur la souris effectués par LEWERT et MANDLOWITZ (131) d'une part, et par HANG et collaborateurs (107) d'autre part, qui mettent en évidence un état de "tolérance like" chez le souriceau né de mère infectée. Cependant ces travaux expérimentaux ne peuvent être comparés aux phénomènes observés, du fait que dans les expériences réalisées, la charge parasitaire (rapport du poids des vers sur le volume de sang circulant) est bien supérieure chez les souris à celle rencontrée chez nos patientes.

HANG démontre d'ailleurs dans la seconde partie de ses travaux que de faibles infestations des mères n'entraînent pas d'état de tolérance de la descendance et que des femelles gestantes traitées par de petites quantités d'antigènes d'oeufs ont des souriceaux sensibilisés et non tolérants.

L'infection *in utero* du fœtus par le schistosome ou ses oeufs n'a pas été décrite mais sa présence au niveau placentaire décrite par SUTHERLAND (177) et collaborateurs, puis par BITTENCOURT et MOTT est une localisation fort rare et par conséquent cette éventualité ne peut être retenue dans ce travail. (25-26).

SCHRODER en 1974 a démontré que le passage de leucocytes de la mère à l'enfant par voie transplacentaire était un phénomène possible mais toujours limité quant au nombre de cellules transmises. Il apparaît alors que la participation de ces cellules au transfert de l'immunité est de peu d'importance. (164).

Le facteur de transfert, petite molécule d'un poids moléculaire de 10 000 pourrait intervenir dans ce transfert d'immunité et l'on connaît sa possibilité de transférer une hypersensibilité retardée. Cette éventualité ne peut être écartée. (125).

La présence de lymphocytes fœtaux sensibilisés à l'antigène schistosomal peut n'être que l'image de la réponse lymphocytaire fœtale face à une stimulation antigénique intra utérine. Il a déjà été décrit l'aptitude des lymphocytes fœtaux à être stimulés par un antigène. Cette aptitude s'observe très tôt dans le développement fœtal (66-110).

La stimulation lymphocytaire foetale peut donc être envisagée par passage placentaire d'antigène circulant de *Schistosoma mansoni* et stimulation lymphocytaire foetale subséquente. GILL et collaborateurs ont très bien démontré ce passage chez la souris avec des antigènes synthétiques (95). D'autre part, CARLIER et collaborateurs (1975 - 65) ont mis en évidence l'existence d'une corrélation entre la présence de l'antigène M dans les urines de patients et l'hypersensibilité retardée à l'antigène schistosomal.

Les antigènes circulants de la Bilharziose à *Schistosoma mansoni* ont été mis en évidence au niveau du sérum (78 bis) des urines (65) et du lait (163). Ce sont des antigènes de petits poids moléculaires, partiellement dialysables , ils peuvent traverser les membranes biologiques, comme celles du rein ou de la glande mammaire. Ces observations sont en faveur de l'hypothèse de leur transmission pendant la grossesse.

Dans les Schistosomiasis chroniques, la présence d'antigènes circulants libres au niveau sérique est rare. Mais les immun complexes spécifiques sont très fréquents (BOUT et collaborateurs 97). Le transfert d'immun complexes de la mère au foetus est envisageable, d'autant plus que les récepteurs pour le transfert placentaire se situent au niveau Fc de la molécule d'immunoglobuline. Les immun complexes peuvent être eux-mêmes antigéniques et induire une réponse immune ou bien ils peuvent être dissociés au niveau du passage placentaire, comme CARLIER (1975) le suggère au niveau du rein (65-65 bis) puisqu'il n'y a que les antigènes qui sont retrouvés au niveau des urines humaines.

Les tests d'inhibition de migration leucocytaire ont été négatifs chez tous les enfants nés de mères négatives et positifs chez 38% des enfants nés de mères positives.

Ceci suggère la capacité des lymphocytes du sang de cordon ombilical à réagir à l'antigène schistosomal. Cependant, la même préparation antigénique, la même technique et la population de la même région ont été utilisées dans cette étude comme dans un précédent travail (50) la corrélation obtenue sur le sang de cordon avec le test cutané n'est pas significative. Cette observation peut être rattachée au fait que les cellules foetales présentent une grande variabilité quant à leur possibilité de sécréter des lymphokines (83).

La présente étude démontre donc la formation prénatale de clones lymphocytaires sensibilisés à l'ANTIGENE SCHISTOSOMAL.

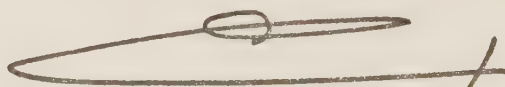
C O N C L U S I O N S

Nous avons tenté de mettre en évidence les relations immunologiques entre la mère et son enfant. Ce travail effectué sur une population dont le taux moyen d'infestation par *Schistosoma mansoni* est de 70% nous permet de constater que durant la grossesse les mères infectées transmettent à leur enfant non seulement des IgG mais parmi celles-ci des anticorps spécifiques anti *Schistosoma mansoni* transmis dans 30 à 40% des cas. Nous avons montré ainsi que le groupe d'enfants né de mères sérologiquement positives est significativement différent du groupe d'enfants né de mères sérologiquement négatives.

L'étude de l'hypersensibilité immédiate nous a permis de mettre en évidence que les groupes d'enfants nés de mères présentant une hypersensibilité immédiate positive ont des réactions significativement plus importantes que chez les enfants nés de mères négatives.

La mise en évidence chez 66% des enfants nés de mères présentant une hypersensibilité retardée positive nous a permis de postuler l'existence d'une sensibilisation prénatale. Le mécanisme de sensibilisation le plus probable semble être par transmission d'antigène circulant, ce qui doit être vérifié.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :

M. CARRAZ
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LYON, LE 17 Juin 1977

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ
CLAUDE BERNARD.VU, LE DIRECTEUR DE L'U.E.R.
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES,

Ch.A. BIZOLLON


D. GERMAIN

R E S U M E

Nous avons étudié d'une part la transmission des anticorps anti *Schistosoma mansoni* de la mère à l'enfant. D'autre part, nous avons examiné les réactions à l'antigène schistosomal d'enfants nés de mères infectées par *Schistosoma mansoni*. La transmission d'anticorps anti *Schistosoma* et des Immunoglobulines G a été vérifiée. Nous avons démontré la présence chez les enfants nés de mères infectées d'une réaction d'hypersensibilité immédiate à l'antigène schistosomal significativement supérieure au lot des enfants nés de mères non infectées. Nous n'avons pas pu corrélérer ces observations avec les taux d'IgE circulants.

Les valeurs trouvées pour l'hypersensibilité retardée chez les enfants nés de mères infectées ont été significativement supérieures à celles obtenues chez les enfants nés de mères non infectées. Les tests de migration leucocytaire effectués sur les cellules du sang de cordon ont été positifs chez 35% des enfants nés de mères infectées et négatifs chez les enfants nés de mères non infectées. Une sensibilisation prénatale à l'antigène schistosomal est postulée chez les enfants nés de mères infectées par *SCHISTOSOMA MANSONI*.

S U M M A R Y

Immunological mother child relationships are studied. The schistosomal antibodies transmission is demonstrated.

The reaction to schistosomal antigen is studied in children born to mothers infected with schistosoma mansoni. Values of immediate skin reaction are significantly more elevated and value of delayed skin reaction is also significantly higher in children born to infected mothers than in children born to uninfected mothers.

The macrophage migration inhibition test, done on card blood cells was positive to schistosomal antigen in 38% of children born to infected mothers and negative in all children born to uninfected mothers. The prenatal sensitization to schistosomal antigen is postulated in children born to mothers infected with SCHISTOSOMA MANSONI.

B I B L I O G R A P H I E

1. ADINOLFI M.
Ontogeny of components of complements and lysozyme in
ontogeny of acquired immunity.
Ciba Fondation Symposium, Elsevier, 1972.

2. ADINOLFI M., and BECK S.E.
Human complement C7 and C9 in fetal and newborn sera.
Arch. Dis. Child. 1975, 50, 562-563.

3. ALSAT A., AUGUY A., LEVILLIERS J. and CEDARD L.
Studies on the mode of action of gonadotropic hormones
and prostaglandins on placental steröidogenesis.
Inserm, Symp. Buenos Aires, Oct., 1974, 45, 49-66.

4. ALVARIZ F.G., FREITAS O.N. e DACORSO FILHO P.
Hepatitis toxica no decurso do tratamento anti
esquistossomótico por antimoniais.
Hospital (Rio De Janeiro) 1965, 67, 451-466.

5. ANDRADE Z.A.
Aspectos experimentais da esplanomegalia da esquistos-
somose.
Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 1962, 4, 4, 249-255.

6. ANDRADE Z.A.
Hepatic schistosomiasis. Morphological aspects in
"progress in liver diseases".
*Edrs POPPER H. and SCHAFFNER F. New York and London
GRUNE and STRATTON, 1965, 2, 222.*

7. ANDRADE Z.A. e ANDRADE S.G.
Patologia do baço na esquistossomose hepatoesplênica.
Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 1965, 7, 218-227.
8. ANDRADE Z.A., ANDRADE S.G. and SADIGURSKY.
Renal changes in patients with hepatosplenic schistosomiasis.
Amer. J. Trop. Med. Hyg., 1971, 20, 77.
9. ANDRADE Z.A. e BARKA T.
Histochemical observations on experimental schistosomiasis of mouse.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1962, 11-12.
10. ANDRADE Z.A. and CHEEVER A.W.
Alterations of the intrahepatic vasculature in hepatosplenic schistosomiasis mansoni.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1971, 20, 3, 425-432.
11. ANDRADE Z.A. et QUEIROZ A.C.
Lesões renais na esquistossomose hepatoesplênica.
Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 1968, 10, 36.
12. ANDRADE Z.A. and WARREN K.S.
Mild prolonged schistosomiasis in mice : alteration in host response with time and the development of portal fibrosis.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1964, 58, n°1, 53-57.
13. AUTUNES L.J. REIS A.P., PELLEGRINO J., TAVARES C.A. and KATZ N.
Immunoglobulins in human schistosomiasis mansoni.
J. Parasitol. 1971, 57, 539-542.
14. BACH J.F.
Immunologie
1976, Paris, Flammarion.
15. BACH M.A. and BEAURAIN.
Cyclic AMP and T-cell differentiation.
Ann. Immunol. Institut Pasteur, 1976, 127C, 967-973.
16. BAR-SHANY S. and HERBERT V.
Transplacentally acquired antibody to intrinsic factor with vitamin B12 deficiency.
BLOOD, 1967, 30, 777-784.
17. BAWDEN M.P. and WELLER T.H.
Schistosoma mansoni : circulating antigen detection during the first 6 weeks of hamster infection.
Proc. Int. Conf. Parasit. Dis. US-Japan. Coop. Med. Sci. Progr. Pacific Grove Cal. 1973, 6-7, August, 2.

18. BAWDEN M.P. and WELLER T.H.
Schistosoma mansoni circulating antigen : detection by complement fixation in sera from infected hamster and mice.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1974, 23, 1077-1084.
19. BAZARAL M., ORGEL H.A. and MAMBURGER R.N.
IgE Levels in normal infants and mothers and an inheritance.
J. Immunol. 197, 3, 794.
20. BEER and BILLINGHAM.
Maternally acquired runt disease : Immune lymphocytes from the maternal blood can traverse the placenta and cause runt disease in the progeny.
Science, 1973, 179, 240-243.
21. BECK J.S. and ROWELL N.R.
Transplacental passage of antinuclear antibody.
Lancet, 1963, 134-135.
22. BELLANTI J.A. and JACKSON A.L.
Characterization of the serum immunoglobulins to the somatic antigen of *S. typhosa* in an infant following intra uterine immunization.
J. Ped. 1967, 71, 783-789.
23. BENDIXEN and SØBORG.
A leucocyte migration technic for in vitro detection of cellular hypersensitivity in mass.
Danish. Med. Bull. 1969, 16, 1.
24. BILLINGTON W.D., KIRBY D.R.S., OWEN J.J.T., RITTER M.A. BURTONSHAW M.D., EVANS E.P., FORD C.E., GAULD I.K., Mc LAREN A.
Placental barrier to maternal cells.
Nature, 1969, 224, 704-706.
25. BITTENCOURT and MOTT.
Placental Schistosomiasis.
Gazeta Medica, Bahia, 1969, 69, 113-118.
26. BITTENCOURT A.L., OLIVEIRA V.S. and ANDRADE C.C.Q.
Observações sobre a tentativa de transmissão congênita da esquistossomose mansônica.
Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 1972, 14, 106.
27. BLOC E.H., ABDEL WAHAB M.F. and WARREN K.S.
In vivo microscopic observations of the pathogenesis and pathophysiology of hepatosplenic Schistosomiasis in the mouse liver.
Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1972, 21, 5, 546-557.

28. BOGITSH B., KRUPA P.L.
Schistosome mansonii and haematoloechus medioplexus :
nucleoside - diphosphatase localization in tegument.
Exp. Parasit. 1971, 30, 418.

29. BOGITSH B.J. and SHANNON W.A.
Cytochemical and biochemical observations on the digestive
tracts of digenetic trematodes.
VIII - Acid phosphatase in Schistosoma mansonii and
Schistosomatium douthitti.
Exp. Parasitol. 1971, 29, 337-347.

30. BOROJEVIC R., SANTORO F. and GRIMAUD J.A.
Congenital modification of host response in murine
Schistosomiasis mansonii.
Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo, 1976, 18 (in press).

31. BOROS D.L., PELLELY R.P. and WARREN K.S.
Spontaneous modulation of granulomatous hypersensitivity
in Schistosomiasis mansonii.
The Journal of Immunology, 1975, 114, n°5, 1437-1441.

32. BOROS D.L. and WARREN K.S.
Delayed hypersensitivity-type granuloma formation and der-
mal reaction induced and elicited by a soluble factor isola-
ted from Schistosoma mansonii eggs.
J. Exp. Med. 1970, 132, 488.

33. BOROS D.L., SCHWARTZ H.J., POWELL A.E. and WARREN K.S.
Delayed hypersensitivity as manifested by granuloma forma-
tion, dermal reactivity, macrophage migration inhibition
and lymphocyte transformation, induced and elicited in
guinea pigs with soluble antigens of Schistosoma mansonii eggs.
J. Immunol. 1973, 110, 1118-1125.

34. BOROS D.L. and WARREN K.S.
Specific granulomatous hypersensitivity elicited by
bentonite particles coated with soluble antigens from
Schistosome eggs and tubercle bacilli.
Nature, 1971, 229, 200.

35. BOUT D., SANTORO F. et CAPRON A.
Détection des immunocomplexes dans la Bilharziose.
Med. et Maladies Infect., 1975, 5-12 bis, 631-636.

36. BOUT D., SANTORO F. et CAPRON A.
Méthode de caractérisation des immunocomplexes circulants :
applications aux infections parasitaires.
Ann. Biol. Clin. 1975, 33, 392.

37. BOUT D., SANTORO F., CARLIER Y., BINA J.C. and CAPRON A.
Immune complexes in Schistosomiasis.
Immunol. (in press).
38. BOUT D., SANTORO F., CARLIER Y., CAPRON A.
Immuno complexos na esquistossomose.
III - Caracterização das imunoglobulinas e dos antígenos implicados no IC.
Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.
39. BOUT D., SANTORO F., WATTRE et CAPRON A.
Mise en évidence et caractérisation des immunocomplexes solubles dans la Bilharziose humaine et expérimentale. Résultats préliminaires. I.
Ann. Immunol. 1975, 126 C, 354.
40. BRAMBELL ROGERS F.W.
The transmission of passive immunity from mother to young.
Frontiers of Biology. Ed. A.NEUBERGER and E.L.TATUM. American Elsevier North Holland, 1970.
41. BRITO T., GUNJI J., CAMARGO M.E., CERAVOLO A. and DA SILVA LC.
Glomerular lesions in experimental infections of *Schistosoma mansoni* in *Cebus apella* monkeys.
Bull. Wld. L Hl th. Org. 1971, 45, 419.
42. BRUCE J.I., RUFF M.D., BELUSKO R.J. and WERNER J.K.
Schistosoma mansoni and *Schistosoma japonicum* : utilization of amino acids.
Int. J. Parasitol. 1972, 2, 425.
43. BRUMPT E.
Précis de Parasitologie.
Ed. MASSON et Cie, Paris, 1949, I.
44. BRYANT D.H., BURNS M.W., LAZARUS L.
Garvan. Institute of Medical Research and Thoracic Department St Vincent's Hospital SYDNEY 2010 AUSTRALIA.
New type of allergic Asthma due to Ig G "Reaginic" antibody.
British Medicinal Journal; 1973, 4, 589-592.

45. BULLOCK J.D., ROBERTSON A.F., BODENBENDER J.G., KONTRAS S.B. and MILLER C.E.
Inflammatory response in the neonate re-examined.
Pediatrics, 1969, 44, 1, 58-61.
46. BUTTERWORTH M., STURROCK R.F., HOUBA V. and REES P.H.
Antibodies dependent cell mediated damage to schistosomula in vitro.
Nature, 1975, 252, 503.
47. BUTTERWORTH A.E., STURROCK R.F., HOUBA V.
Eosinophils as mediators of antibody dependent damage to schistosomula.
Nature, Lond. 1975, 256, 5520, 727-729.
48. BUTTERWORTH A.E., DAVID J.R., FRANKS D., MAHMOUD A.A.F., DAVID P.H., STURROCK R.F. and HOUBA V.
Antibody dependent eosinophil mediated damage to cr-labeled schistosomula of schistosoma mansoni : damage by purified eosinophils.
The Journ. of Exp. Med. 1977, 145, 136-150.
49. CAMBELL A.C., WALLER C.; WOOD J., AYNLEY-GREEN A. and YV V.
Lymphocyte subpopulations in the blood of newborn infants.
Clin. Exp. Immunol. 1974, 18, 469-482.
50. CAMUS D. (Thèse).
Les phénomènes d'hypersensibilité retardés dans la Schistosomiase humaine à Schistosoma mansoni.
Thèse pour le Doctorat en Médecine, Lille, 1974.
51. CAMUS D., PRATA A., CARLIER Y., BINA J.C., CAPRON A., FIGUEIREDO J.F.M.
Delayed hypersensitivity in human schistosomiasis.
Immunological studies in human schistosomiasis.
III Delayed hypersensitivity to schistosoma mansoni antigens.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1977 (in press).
52. CAMUS D., CARLIER Y., BINA J.C., BOROJEVIC R., PRATA A. and CAPRON A.
Sensitization to Schistosoma mansoni antigen in uninfected children born to infected mothers.
J. Infectious Disease, 1976, 134, 4, 405-408.

53. CAPRON A., BIGUET J. et VERNES A.
Le diagnostic immunologique des manifestations hépatiques ou hépato biliaires des helminthiases. A propos de 214 observations.
R.M.F. 1967, 42, 2, 81-104.
54. CAPRON A., BIGUET J., ROSE F. et VERNES A.
Les antigènes de *Schistosoma mansoni*.
II - Etudes immunoélectrophorétiques comparées des divers stades larvaires et des adultes des deux sexes. Aspects immunologiques des relations hôte-parasite de la cercaire et de l'adulte du *Schistosoma mansoni*.
Ann. Inst. Pasteur, 1965, 109, 798.
55. CAPRON A., BIGUET J., VERNES A. et AFCHAIN D.
Structure antigénique des helminthes. Aspects immunologiques des relations hôte-parasite.
Path. Biol. 1968, 16, 121-138.
56. CAPRON A., CAPRON M., CAMUS D. et VERNES A.
Les phénomènes d'hypersensibilité au cours des Bilharzioses humaines à *Schistosoma mansoni* et *S. haematobium*.
II - Etude in vitro de l'activité léthale des sérums de malades sur les schistosomules de *S. mansoni*. Rapports avec les tests d'hypersensibilité.
Path. Biol. 1973, 21, 1079.
57. CAPRON M., CAMUS D., CARLIER Y., FIGUEIREDO J.F.M., CAPRON A.
Lethal serum activity in human schistosomiasis.
II - Lethal serum activity on *S. mansoni* schistosomules.
Am. J. Trop. Med. Hyg. (in press).
58. CAPRON A., CAPRON M., DUPAS H., BOUT D., PETITPREZ A.
Etude in vitro des phénomènes immunologiques dans la schistosomiase humaine et expérimentale. I. Etude comparative in vitro de l'activité léthale d'immunsérums sur les formes immatures et sur les adultes de *Schistosoma mansoni*.
Parasitol. 1974, 4, 6, 613-623.
59. CAPRON A., VERNES A., BIGUET J. et TRAN VAN KY P.
Apport de l'immunoélectrophorèse à l'étude immunologique des bilharzioses. Essai de synthèse.
Ann. Soc. Belge Med. Trop. 1967, 47, 127.
60. CAPRON A., DESSAINT J.P., CAPRON M. and BAZIN H.
Specific IgE antibodies in immune adherence of normal macrophages to *Schistosoma mansoni* Schistosomules.
Nature, 1975, 253, 5491, 474-475.
61. CAPRON A., CAPRON M., CAMUS D., et VERNES A.
Les phénomènes d'hypersensibilité au cours des bilharzioses humaines à *Schistosoma mansoni* et *Schistosoma haematobium*. II. Etude in vitro de l'activité léthale des sérums de malades pour les schistosomules de *Schistosoma mansoni*. Rapports avec les tests d'hypersensibilité. *Path. Biol.* 1973, 21, 1079.

62. CAPRON A., DUPONT M.
Les mécanismes de cytotoxicité dans la Bilharziose humaine et expérimentale. Rapports avec l'immunité.
Thèse pour le Doctorat en Pharmacie, Lille, 1974.
63. CAPRON A., BIGUET J., VERNES A. et AFCHAIN D.
Structure antigénique des Helminthes. Aspects immunologiques des relations hôte - parasite.
Path. Biol. 1968, 16, 21.
64. CARLIER Y.
Les antigènes circulants de la Schistosomiase. Mise en évidence d'un antigène parasitaire dans les urines de patients infectés par *Schistosoma mansoni*.
Thèse pour le Doctorat en Médecine, Lille, 1975.
65. CARLIER Y., BOUT D., BINA J.C., CAMUS D., FIGUEIREDO J.F.M. and CAPRON A.
Immunological studies in human schistosomiasis. I. Parasitic antigen in urine.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1975, 24, 949-954.
66. CARR M.C., STITES DP and FUDENBERG H.H.
Cellular immune aspects of the human fetal maternal relation ship. I. in vitro response of cord blood lymphocytes to phytohemagglutinin.
Cell. Immunol. 1972, 5, 21-29.
67. CHEEVER A.W. and ANDERSON C.A.
Rate of destruction of *Schistosoma mansoni* eggs in the tissues of mice.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1971, 20, 62.
68. CHRISTOFFERSEN A.K.
La superficie de villosités choriales du placenta à la fin de la grossesse. Etude d'histologie quantitative.
C.R. Séanc. Soc. Biol. 1934, 117, 641-644.
69. COELHO M.V.
O parasito *Schistosoma mansoni*. In esquistossomose mansonica Da Cunha A.S.
Ed. Sarvier, Sao Paulo, 1970, 1, 1.
70. COHEN P., SCHNEK H. and DUBOW E.
Prenatal multiple immunization.
J. Pediat. 1951, 38, 696-704.
71. COLLEY C.D.G.
Schistosomal egg antigen induced lymphocyte blastogenesis in experimental murine *Schistosoma mansoni* infection.
J. Immunol. 1971, 107, 1477.

72. COLLEY D.G.
Schistosoma mansoni : Eosinophilia and the development of lymphocyte blastogenesis in response to soluble egg antigen in inbred mice.
Exp. Parasitol. 1972, 32, 520.
73. COLLEY D.G.
Eosinophils and immune mechanisms I - Eosinophil stimulation promoter (E.S.T.) : a lymphokine induced by specific anti chains of phyto hemagglutinin.
J. of Imm. 1973, 110, 1419-1423.
74. COLLEY D.G. and coll.
Schistosomiasis : an experimental model for the study of immunopathologic mechanisms which involve eosinophils.
Raspe G. and Bernhard S. Ed. Adv. in the Biosciences Oxford, Pergamon press, 1974, 12, 653.
75. CRAMER D.V., KUNZ K.W. and GILL J.J.
Immunologic sensitization prior to birth.
Am. J. Obstet. Gynecol. 1974, 120, 3, 431-439.
76. DARDENNE M. and BACH J.F.
Ontogeny of thymus factor secretion.
Ann. Immunol. Institut Pasteur, 1976, 127 C, 963-966.
77. DAVIS R.H. and GALANT S.P.
Nonimmune rosette formation : a measure of the newborn infant's cellular immune response.
J. Of Pediatrics, 1975, 87, 2, 449-452.
78. DEAN D.A. and all.
Combined in vitro effects of rate antibody and neutrophilic leukocytes on schistosomula of Schistosoma mansoni.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1974, 23, 420-428.
- 78 bis DEELDER A.M.
Immunology of experimental infections with schistosoma mansoni in the Swiss mouse and with Fasciola hepatica in the rabbit.
Acta Leidensia, 1973, 34.
79. DENOYEL G.A. et CLOPPET H.
La maladie des inclusions cytomégaliqes.
Cah. Med. 1977, 2, 32, 182I - 1832.
80. DIAZ-RIVEIRA R.S., RAMOS-MORALES F., KOPPISH E., GARCIA PALMERI M.R., CINTRON-RIVERA A.A., MARCHAND E.J., GONZALES E. and TORREGROSA A.V.
Acute Manson's Schistosomiasis.
Amer. J. Med. 1962, 21, 918-943.
81. DOMINGO E.O. et WARREN R.S.
Endogenous desensitization, changing host granulomatous response to Schistosoma eggs at different stages of infection with Schistosoma mansoni.
Am. J. Trop. Path. 1968, 52, 369.

82. EDINGTON G.M. and GILLES H.M.
Pathology in tropics.
Baltimore : Williams and Wilkins Co, ix 756.
83. EIFE R.F., EIFE G., AUGUST C.F.
Lymphotoxin production and blast cell transformation by cord blood lymphocytes : dissociated lymphocyte function in newborn infants.
Cell. Immunol. 1974, 14, 3, 435-442.
84. EITZMAN D.V. and SMITH R.T.
The non specific inflammatory cycle in the neonatal infant.
Am. J. Diseases Children, 1959, 97, 326.
85. EPP M.
Penicillin antibody in maternal and cord bloods and its possible relationship to hypersensitivity.
J. Immunol. 1962, 5, 287-294.
86. EVANS A.S.
Quantitative demonstration of hyaluronidase activity of *Schistosoma mansoni* by the streptococcal decapsulation test.
Exp. Parasit. 1953, 2, 417.
87. FALCAO H.A. and GOULD D.B.
Immune complex nephropathy in Schistosomiasis.
Annals Internal Medecine, 1975, 83, 148-154.
88. FAUVE R. et JACOB F.
Note préliminaire.
Recherche, 1975, 52, 43.
89. FIELD E.S. and CASPARY E.A.
Is maternal lymphocyte sensitisation passed to the child ?
Lancet 14 Août 1971 - 337-341.
90. FRANKLIN E.C. and KUNKEL H.G.
Comparative levels of high molecular weight (19 S) gamma globulin in maternal and umbilical cord sera.
J. Lab. Clin. Med. 1958, 52, 724-727.
91. FRIPP P.J.
The sites of C^{14} glucose assimilation in *Schistosoma haematobium*.
Comp. Biochem. Physiol. 1967, 23, 893.
92. FUDENBERG H.H. and FUDENBERG B.R.
Antibody to hereditary human gammaglobulin (Gm) factor resulting from maternal fetal incompatibility.
Science, N.Y. 1964, 145, 170-171.
93. GELFAND M. and CLARKE V.
The detection of antibodies to *Schistosoma* in newly born infants of mothers having the same antibodies.
J. Trop. Med. Hyg. 1964, 67, 254.

94. GELFAND M.M., STREAN G.J., PAVILANIS V. and STERNBERG J.
Studies in placental permeability. Transmission of
poliomyelitis antibodies, lipoproteins and cholesterol
in single and twin newborn infants.
Am. J. Obstet. Gynec. 1960, 79, 117-133.
95. GILL III T.J., KUNZ H.W. and BERNARD C.F.
Maternal fetal interaction and immunological memory.
Science 1971, 34, 172, 1434-1438.
96. GITLIN D., ROSEN F.S. and MICHAEL J.G.
Transient I9 S globulin deficiency in the newborn infant
and its significance.
Pediatrics, 1963, 31, 197.
97. GLYNN A.A., MARTIN W. and ADINOLFI M.
Levels of lysozyme in human fetuses and newborn.
Nature, 1970, 225, 77.
98. GOLDRING O.H., CLEGG J.A., SMITHERS S.R. and TERRY R.I.
Acquisition of human blood group antigens by schistosoma
mansoni.
Clin. Exp. Immunol. 1976, 26, 181-187.
99. GOLVAN Y.I.
Eléments de parasitologie médicale.
Ed. Flammarion, Paris, 1969.
100. GOTOFF S.P.
Neonatal immunity.
J. Pediat. 1974, 85, 149.
101. GRIMAUD J.A., BOROJEVIC R. and ARANJO DOS SANTOS H.
Schistosomal pigment in human and murine infections with
Schistosoma mansoni.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1976, 70, 1, 73-77.
102. GRIMAUD J.A.

Observation non publiée.

103. GRIMAUD J.A., BOROJEVIC R., EL BADRAWY N.
IgG deposits and disse's space pathology in human schistosomal liver.
Experientia, in press.
104. GROSSI C.E., LYDYARD P.M. and COOPER M.D.
B cell ontogeny in the chicken.
Ann. Immunol. Institut Pasteur, 1976, 127 C, 931-941.
105. GWYNFOR JONES T., GOLDSMITH K.L.G. and ANDERSON I.M.
Maternal and neonatal platelet antibodies in a case of congenital thrombocytopenia.
Lancet, 1961, ii, 1008-1009.
106. HANG L.M., WARREN K.S. and BOROS D.L.
Schistosoma mansoni : antigenic secretions and etiology of egg granulomas in mice.
Exp. Parasitol. 1974, 35, 288-298.
107. HANG L.M., BOROS D.L. and WARREN K.S.
Induction of immunological hyporesponsiveness to granulomatous hypersensitivity in *Schistosoma mansoni* infection
J. Inf. Dis. 1974, 130, 515-522.
108. HARRIS J.W.S. and RAMSEY E.M.
The morphology of human uteroplacental vasculature.
Contr. Embryol. 1966, 38, 43-58.
109. HASHEM N.
Is maternal lymphocyte sensitisation passed to the child ?
Lancet, 1972, 1 january, 40-41.
110. HAYWARD A.R. and GUNAY EZER.
Development of lymphocyte populations in the human foetal thymus and spleen.
Clin. Exp. Immunol. 1974, 17, 169-178.
111. HERTIG A.T. and ROCK J.
Two human ova of the pre-villous stage, having a developmental age of about 7 and 9 days respectively.
Contr. Embryol. 1945, 31, 65-84.
112. HILLYER G.V., MENENDEZ-CORRADA, LLUBERES R. HERNANDEZ-MORALES F.
Evidence of transplacental passage of specific antibody in schistosomiasis mansoni in men.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1970, 19, 2, 289-291.
113. HILLYER G.V.
Desoxyribonucleic acid (DNA) and antibodies to DNA in the serum of hamsters and man infected with schistosomes.
Proceed. Soc. Exp. Biol. Med. 1971, 136, 880.

114. HITZIG W.H.
 Uber die transplacentaire Ubertragung von antikorpen.
Schweiz. Med. Wschr, 1959, 89, 1249-1253.
115. HSU SY Li. and HSU H.F.
 New approach to immunization against *Schistosoma japonicum*.
Science, 1961, 133, 766.
116. JAMES S.L. and COLLEY D.G.
 Eosinophil mediated destruction of *Schistosoma mansoni* eggs.
Journal of the reticuloendothelial soc. 1976, 20, 5, 359-374.
117. KELLEMEYER R.W., WARREN K.S., WALDMANN T.S., COOK J.A. and JOURDAN R.
 Concentration of serum immunoglobulins in St Lucians with schistosomiasis mansoni compare with matched uninfected St Vincentians. *J. Inf. Dis.* 1973, 127, 557-562.
118. KHALIL M. and HASSAN A.
 A preliminary note on a new skin reaction in human schistosomiasis.
J. Roy. Egypt. Med. Ad. 1932, 15, 129.
119. KIUCHY Y., YAMANAKA H., MAGARIBUCHI T. and FUJIWARA K.
 Persistence of maternal antibody and its effect on the antibody production in young mice.
Japon, J. Exp. Med., 1972, 42, 6, 553-561.
120. KLOETZEL K.
 A sindrome hepato-esplenica na esquistossomose mansonica. (considerações sobre a incidencia familiar)
Revista Brasikira de Medicina, 1958, 15, 4.
121. KLOETZEL K.
 A collagenase like enzyme diffusing from eggs of *Schistosoma mansoni*.
Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. 1967, 61, 608.
122. KOHLER P.F.
 Maturation of the human complement system. I. on set tissue and sites of fetal Clq, C4, C3 and C5 synthesis.
J. Clin. Invest. 1973, 52, 3, 671-677.
123. KURATA M.
 Autoimmunity in schistosomiasis japonica.
Kur. Med. J. 1966, 13, 177.

124. LAKIN J.D., BLOCKER T.J.
IgG mediated anaphylactic reaction to protamine sulfate
J. Allerg. Clin. Immunol. 1976, 57, 3, 204-205.

125. LAWRENCE H.S.
Transfert factor.

Adv. Immunol. 1969, 11, 196-261.

126. LAWRENCE J.D.
The ingestion of red blood cells by schistosoma mansoni.
J. Parasit. 1973, 59, 60.

127. LEE et LEWERT.
Studies on presence of mucopolysaccharidase in penetrating
helminth larvae.
J. Inf. Dis. 1957, 101, 287.

128. LEVINE M.D., GARZOLI E.F., KUNTZ R.E. and KILLOUGH J.H.
On the demonstration of hyaluronidase in cercariae of
schistosoma mansoni.
J. Parasit. 1948, 34, 158.

129. LEWERT et LEE C.L.
Studies on the passage of helminth larvae through host
tissues.
J. Inf. Dis. 1954, 95-13.

130. LEWERT et LEE C.L.
Quantitative studies of the collagenase. like enzymes of
cercariae of Schistosoma mansoni and the larvae of strongyloids
Ratti. J. inf. Dis. 1956, 99, 1.

131. LEWERT R.H. et MANDLOWITZ S.
Schistosomiasis : prenatal induction of tolerance to
antigens.
Nature, 1969, 224, 1029-1030.

132. LICHTENBERG F. and BAWDEN M.P. and SHEARLEY S.H.
Origin of circulating antigen from the schistosome gut.
An immunofluorescent study.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1974, 23, 1, 1088-1091.

133. LICHTENBERG F.
Lesions of the intrahepatic portal radicles in Manson's schistosomiasis.
Amer. J. Pathol. 1955, 31, 757-771.
134. LIPTON M.M. and STEIGMAN A.J.
Neonatal immunity. I. disparity in maternal infant polio-virus antibody.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1957, 96, 348-352.
135. LONGSWORTH L.G., CURTIS R.M. and PEMBROKE R.H.
The electrophoretic analysis of maternal and fetal plasmas and sera.
J. Clin. Invest. 1945, 24, 46-53.
136. MAGARA M.
On natural and immune antitoxin of diphteria in the newborn and sucklings.
Jap. J. Exp. Med. 1936, 14, 355-370.
137. MAHMOUD A.A.F., WARREN K.S. and PETERS P.A.
A role for the eosinophil in acquired resistance to schistosoma mansonii infection as determined by anti eosinophil serum.
J. Exp. Med. 1975, 142, 805.
138. MAHMOUD et WOODRUFF A.W.
Renal lesions caused by immune complex deposition in Schistosomiasis.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1975, 69, 2, 187-188.
139. MANDLOWITZ S., DUSANIC D. and LEWERT R.M.
Peptidase and lipase activity of extracts of schistosoma mansonii cercariae.
J. Parasit. 1966, 46, 89.
140. Mc BRIDE R.A., SCHERMAN L.W.
Passive antibody and the immune response factors with determine enhancement and suppression.
J. Exp. Med. 1971, 134, 833-845.
141. MELLBYE J.O. and NATVIG J.B.
Presence and origin of human IgG subclass proteins in newborn.
Tox. Sang. Suisse, 1973, 24, 3, 206-215.
142. MILLER M.E.
Phagocytosis in the newborn infants : humoreland cellular factors.
Pediatrics, 1969, 74, 2, 255-259.
143. MILLER M.E.
Chemotactic function in the human neonatal : humoral and cellular aspects.
Pediat. 1971, 5, 487.

144. MILLER D., HIRTOVENT T. and GITLIN D.
Synthesis of IgE by the human conceptus.
J. Allergy Clin. Immunol. 1973, 52, 182-188.
145. MOHR J.A.
Lymphocyte sensitisation passed to the child from the mother.
Lancet, 1972, 1, 688.
146. MORIEARTY P.L. and LEWERT R.M.
Delayed hypersensitivity in Ugandan schistosomiasis I.
sensitivity, specificity and immunological features
of intra dermal responses.
Amer. J. Trop. Med. Hyg. 1974, 23, 169-178.
147. MOUSTARDIER G.
Bactériologie Médicale
Maloine, S.A., 4ième Edition, 1972.
148. MOORE D.V.
Fluorescent antibody studies on the immunopathology
of schistosomiasis mansoni in Bilharziasis.
Ed. F.K. Mostofi, Springer, Verlag, Berlin, Heidelberg,
New York, 1967, 270.
149. MURRAY J., CALMAN R.M. and LEPIE A.
Transmission of staphylococcal antitoxin (anti haemolysin)
from mother to child.
Lancet, 1950, ii, 14-16.
150. NASH J.E.
Localization of the circulating antigen within the gut
of *Schistosoma mansoni*.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1974, 23, 6, 1085-1087.
- 150
bis O.M.S.
Immunology of Schistosomiasis.
Bull. Wld. Hlth. Org. 51, 6, 553-596.
151. OWEN J.J.T., JORDAN R.K., ROBINSON J.H., SINGH V. and
WILLCOX H.N.A.
In vitro studies on the ontogeny of lymphocyte populations.
Ann. Immunol. Institut Pasteur, 1976, 127 C, 951-956.

152. PAPIERNIK M.
Study of thymic lymphocyte subpopulations in neonatal mice compared to adult mice.
Ann. Immunol. Institut Pasteur, 1976, 127 C, 957-962.
153. PARKER R.H. and BEIERWALTES W.H.
Thyroid antibodies during pregnancy and in the newborn.
J. Clin. Endocr. Metab. 1961, 792-798.
154. PIROFSKY B., DAVIES H.G., RAMIREZ MATEOS T.C. and NEWTON B.W.
Cellular immune competence in the human fetus.
Cell. Immunol. 1973, 6, 2, 324-328.
155. PLAYFAIR J.H.L., WOLFENDALE M.R. and KAY H.E.M.
The leucocytes of peripheral blood in the human foetus.
Brit. J. Haematol. 1963, 9, 336.
156. PRATA A. et BINA J.C.
Communications personnelles.
157. RAMADAN M.A. and MICHAEL A.I.
Schistosomal pigment in murine hepatic bilharziasis.
Acta Histochem. 1969, 34, 238.
158. RAMSEY E.M. and HARRIS J.W.S.
Comparison of uteroplacental vasculature and circulation in the rhesus monkey and man.
Contr. Embryol. 1966, 38, 59-70.
159. RASO P. e BOGLIOLO L.
Patologia in Esquistossomose mansonica,
Da Cunha A.S., Sarvier, Ed. Universidade, Sao Paulo, 1970, 5, 77.
160. RAY C.G.
The ontogeny of interferon production by human leukocytes.
J. Pediat. 1970, 76, 1, 94-98.
161. SANTORO F., BOUT D., CAMUS D. and CAPRON A.
Immune complexes in Schistosomiasis. IV. C3, C4, and Clq characterization and correlation between C3 in serum and circulating I.C. levels.
In Press.
162. SANTORO F., BOUT D., CAMUS D., DESSAINT J.P. and CAPRON A.
Immune complexes in Schistosomiasis. V. Characterization and quantitation of the immunoglobulins present in I.C.
1975, *in press.*
163. SANTORO F., CARLIER Y., BOROJEVIC R., BOUT D., TACHON P and CAPRON A.
Parasite "M" antigen in milk from mothers infected with *Schistosoma mansoni* (preliminary report)
Ann. Trop. Med. Parasitol. 1977, 71, 1.

164. SCHRODER J.
Passage of leukocytes from mother to foetus.
Scand. J. Immunol. 1974, 3, 3, 369-373.
165. SILVA L.C. da, BRITO T. de, CAMARGO M.E., BONI D. de,
LOPES I.D. and GUNJI J.
Kidney biopsy in the hepatosplenic form of infection with
Schistosoma mansoni in man.
Bull. Wld. Hlth. Org. 1970, 42, 907.
166. SMITH J.H. and LICHTENBERG F. von.
Observations on the ultrastructure of the tegument of
Schistosoma mansoni.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1974, 23, 1, 71-77.
167. SMITHERS S.R. and TERRY R.J.
The immunology of Schistosomiasis.
Adv. in Parasitol. Ed. B. Dawes, NY, Acad. Press 1969, 7, 41.
168. SOLOMON J.B.
Fetal and neonatal immunology.
North Holland Research Monographs, Frontiers of Biology,
1971, 20.
169. STASTNY P.
Accelerated graft rejection in the offspring of immunized
mothers.
J. Immunol. 1965, 95, 5, 929-936.
170. STIEHM E.R., AMMANN A.J. and CHERRY J.D.
Elevated cord macroglobulins in the diagnosis of intra
uterine infections.
New England J. Med. 1966, 275, 971-977.
171. STIREWALT M.A. and EVANS A.S.
Demonstration of an enzyme factor in cercariae of schisto-
soma mansoni by the streptococcal decapsulation test.
J. Infect. Dis. 1952, 31, 191.
172. STIREWALT M.A.
Cercariae vs schistosomule (*Schistosoma mansoni*) : absence
of the pericercariae envelope in vivo and the early physio-
logical and histological metamorphosis of the parasite.
Exp. Parasitol. 1963, 13, 395.
173. STIREWALT M.A.
Schistosoma mansoni : histological localization of gelatinase
in preacetabular glands of cercariae.
Exp. Parasit. 1973, 34, 382.

174. STIREWALT M.A.
Chemical biology of secretions of larval helminths
Ann. N.Y., Acad. Sc. 1963, 113, 36.

175. STÜCK B., NATZSCHKA J. and WIESENER H.
Untersuchungen zum Antistreptolysingehalt im Serum von Müttern, neugeborenen und sanglingen.
Klin. Wschr. 1957, 35, 924-929.

176. SUSSMAN S.
The passive transfert of antibodies to *Escherichia coli* OIII : B4 from mother to offspring.
Pediat. 1961, 27, 308-313.

177. SUTHERLAND J.C., BERRY A., HYND M. and PROCTOR N.S.F.
Placental bilharziosis. Report of a case.
S. Afr. J. Obstétr. Gynecol. 1965, 3, 76-80.

178. SYMMERS W.ST.C.
Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of the ova of *Bilharzia haematobia*.
J. Path. Bact. 1904, 9, 237-239.

179. TIGHE J.R., GARROD P.R. and CURRAN R.C.
The trophoblast of the human chorionic villus.
J. Path. Bact. 1967, 93, 559-567.

180. TIMMERMAN W.A.
Zur Frage der Uebertragung des Typhus "H" und "O" Agglutinin von Mutter und Kind.
Z. ImmunForsch. Exp. Ther. 1931, 70,

181. TOMINAGA T., KISHIMOTO Y., KIHOSHITA M., SONE H., OZASA H. and NISHIMURA T.
Interactions between trophoblastic cells and endometrial cells in tissue culture.
Inserm, Symp. Buenos Aires Oct. 1974, 45, 83-108.

182. TRUFFEY M., BISHUN N.P.N. and BARNES R.D.
Porosity of the mouse placenta to maternal cells.
Nature, 1969, 221, 1029-1030.

183. VERNES A., CAMUS D., CAPRON A. and GENTILI M.
Les phénomènes d'hypersensibilité au cours des Bilharzioses humaines à *Schistosoma mansoni* et *Schistosoma haematobium*.
I. Etude de l'hypersensibilité retardée in vivo par intra dermo réaction et in vitro par test de migration leucocytaire et un test mixte dérivé du test d'inhibition de l'étalement des macrophages.
Path. Biol. 1973, 21, 703.

184. VIRELLA G., SILVEIRA NUNES M.A. and TAMAGNINI G.
Placental transfert of human IgG subclasses.
Clin. and txp. Immunol. 1972, 10, 3, 475-478.
185. VITETTA E.S., MELCHER V., Mc WILLIAMS M., LAMM M.E.
PHILLIPS QUAGLIATA J.M. and UHR J.W.
Cell surface Immunoglobulin. XI. The appearance of an
IgD like molecule on murine lymphoïd cells during
ontogeny.
J. Exp. Med. 1975, 141, 206-215.
186. WARREN K.S.
The immunopathogenesis of Schistosomiasis : a multidisci-
plinary approach.
Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg. 1972, 66, 3, 417-434.
187. WARREN K.S.
The pathogenesis of "clay pipe stem fibrosis" in mice with
a note on the longevity of the schistosomes.
Am. J. Pathol. 1966, 49, 477.
188. WARREN K.S. and DOMINGO E.O.
Granuloma formation around *Schistosoma mansoni*, *S. haemato-*
bium and *S. japonicum* eggs.
Am. J. Trop. Med. Hyg. 1970, 19, 2, 292-304.
-

TABLE DES MATIERES

	<u>Pages</u>
<i>INTRODUCTION GENERALE</i>	1
I) IMMUNITE FOETALE ET NEONATALE	2
1 Introduction	4
2 Le placenta	4
3 Transmission passive de l'immunité de la mère à l'enfant	8
4 Ontogénie des mécanismes de l'immunité non spécifique	13
5 Ontogénie des mécanismes de l'immunité spécifique	18
6 Transmission d'une sensibilisation immunologique avant la naissance	25
7 Conclusion	33
II) LA SCHISTOSOMIASE A SCHISTOSOMA MANSONI	34
1 Introduction	36
2 Rappel du cycle de la bilharziose	36
3 Les antigènes circulants au cours de la Bilharziose à Schistosoma mansoni	38
4 La Bilharziose humaine : la maladie clinique	45
5 Les relations hôte - parasite	49
6 Immunologie et Immunopathologie de la Bilharziose	54
7 Les relations mère - enfant dans la Bilharziose	61
8 Conclusion	64
III) RESULTATS ET DISCUSSION DES RESULTATS	65
1 Introduction et but de notre travail	67
2 Moyens d'étude	68
3 Résultats	74
4 Discussion	114
 <i>CONCLUSIONS GENERALES</i>	 120
<i>RESUME</i>	121
<i>SUMMARY</i>	122
<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	123

